



REPUBLIKA E SHQIPERISË



UNIVERSITETI I MJEKSISË TIRANË
FAKULTETI MJEKESISË
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME
SHËRBIMI ENDOKRINOLOGJI

DISERTACION

i paraqitur nga:

GERONDI HUSI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

Specialiteti: Endokrinologji

TEMA:

**IDENTIFIKIMI I LADA-s TEK POPULLATA
ME DIABET MELLITUS KARAKTERISTIKAT
METABOLIKE, IMUNOLOGJIKE DHE GJENETIKE**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Agron YLLI

Tiranë, 2020

REPUBLIKA E SHQIPERISË
UNIVERSITETI I MJEKSISË TIRANË
FAKULTETI MJEKESISË
DEPARTAMENTI I SËMUNDJEVE TË BRENDSHME
SHËRBIMI ENDOKRINOLOGJI

DISERTACION

i paraqitur nga:

GERONDI HUSI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

“DOKTOR”

Specialiteti: Endokrinologji

TEMA:

**IDENTIFIKIMI I LADA-s TEK POPULLATA
ME DIABET MELLITUS KARAKTERISTIKAT
METABOLIKE, IMUNOLOGJIKE DHE GJENETIKE**

Udhëheqës Shkencor: Prof. Agron YLLI

Mbrohet me date: 16.09.2020

PËRPARA JURISË:

1. Prof. Dr. Etleva Qirko (Kryetar)
2. Prof. As. Thanas Furreraj (Oponent)
3. Prof. Dr. Zamira Ylli (Oponent)
4. Prof. Dr. Florian Toti (Anëtar)
5. Prof. Dr. Elizana Petrela (Anëtar)

FALENDERIME

Mirënjohje për të gjithë Profesorët, kolegët dhe bashkëpunëtorët e mi që më mbështetën dhe më inkurajuan në çdo moment të këtij rrugëtimi!

Një falenderim i vecantë për Udhëheqësin shkencor, Prof. Agron Ylli, për ndihmën e çmuar profesionale, njerëzore dhe morale!

Falenderim për Prof. Elizana Petrela, stafin e Shërbimit të Endokrinologjisë në QSUT, Shërbimin ambulator të Endokrinologjisë të Tiranës, që ishin pjesë e rëndësishme për realizimin e këtij punimi!

ABSTRAKT

LADA është një gjendje e karakterizuar nga prezenca e autoantikorpëve-GAD. Në këtë studim ne evidentuam prevalencën dhe karakteristikat klinike, biokimike, dhe imunologjike të LADA-s në 149 pacientë të trajtuar jo më shumë se një vit për Diabet Mellitus tip2. Diagnoza e LADA-s u vendos nga prezenca e GAD-autoantikorpëve ≥ 0.9 UI/ml. Për çdo pacient u studiuan parametrat biokimik dhe imunologjik si; FBG, HbA1c, insulinemia, C-peptidi, lipidograma, si dhe u morën të dhëna klinike e personale. Për studimin statistikor u përdor testi-t i Studentit.

Rezultatet: Në studim 29 nga 149 pacientët rezultuan GADA pozitiv. Kështu prevalenca e LADA-s ishte 19.46%. Moshë mesatare e personave me LADA ishte $43,69 \pm 5,3$. U gjet një diferencë sinjifikante midis meshkujve dhe femrave (20 meshkuj kundrejt 9 femrave). U gjet gjithashtu një diferencë statistikore midis LADA- grup dhe D.M tip2 – grup në lidhje me BMI, P.Abd, dhe C-peptidit.

Konkluzionet: Gjetja e prevalencës së LADA-s në 19,46% të popullatës në studim tërheq vëmendjen që matja e C-peptidit dhe GADA-s duhet konsideruar si markues për këtë patologji dhe do të parandalonte keqdiagnostikimin e këtyre subjekteve. Terapia me insulinë është rruga më e mirë për arritjen e kontrollit glicemik dhe vonesën e shkatërrimit autoimun të qelizës- β te këta pacientë.

ABSTRACT

LADA is an entity characterized by the presence of GAD- autoantibodies. We study the prevalence and clinical, biochemical and immunologic characteristic of LADA in 149 Diabetic patient who had been treated for type 2 Diabetes mellitus no more than one year. The diagnosis of LADA was made in the presence GADA ≥ 0.9 UI/ml. For every patient we have obtained immunological, biochemical parameters such as FBG, HbA1c, insulinemi, C-pepid, lipidogram and clinical, personal data. For statistic date we used Student t-test.

Results. In our study resulted that 29 of 149 patient were GADA positive. So the prevalence of LADA were 19.46%. The mean age of persons with LADA was $43,69 \pm 5,3$. There was significant difference between male and female (20 men versus 9 women). There was found a statistical difference between LADA-group and D.M tip2-group relatet to BMI, P.Abd, and C-peptid.

Conclusion: The diagnosis of LADA in 19,46% of this study population, showed that, the measurement of C-pepid and GADA should be considered as a marker for LADA and will prevent the misdiagnosis of this subjects. The therapy with insulin is the best way of managing glicemic control and to delay the autoimmune destruction of β -cell in this patients .

SHKURTIMET

LADA	–	Latent Autoimmune Diabetes of Adults
DMT1	–	Diabet Mellitus tip1
DMT2	–	Diabet Mellitus tip2
ICA	–	Islet Cells Autoantibodies
IA2	–	Insulinoma Association Antibodies
FPG	–	Fasting Plasma Glucose
IGT	–	Impaired Glucose Tolerance
BMI	–	Bodu Mass Index
WHO	–	World Healthy Organization
Anti-GAD	–	Anti- Glutamic Acid Decarboxylase
DPP	–	Dipeptil peptid
SM	–	Sindromi Metabolik
HbA1c	–	Hemoglobina e glukozuar
TG	–	Trigliceridet
KT	–	Kolesteroli total
P.abdom	–	Perimetri abdominal
ISE	–	Insulinemia esëll

PËRMBAJTJA

KAPITULLI I

1. SFONDI TEORIK	v
1.1 Hyrje	v
1.2 Prezantimi i LADA-s	v
1.3 Epidemiologjia	vi
1.4 Patogjeneza	viii
1.4.1 Karakteristikat gjenetike	viii
1.4.2 Autoimuniteti	ix
1.4.3 Karakteristikat klinike dhe lidhja me profilin e autoantitropave ishullore	xi
1.5 Historia natyrore e LADA-s.....	xiv
1.5.1 Komplikacionet mikrovaskulare.....	xv
1.5.2 Komplikacionet Makrovaskulare	xv
1.5.3 Rreziku i frakturave	xv
1.6 Trajtimi i LADA-s	xvi
1.6.1 Sulfonilurea	xvi
1.6.2 Insulino-terapia	xvi
1.6.3 Ruajtja e funksionit të qelizave β : frontet e ardhshme në terapinë e LADA-s	xvii
1.7 Konkluzione për të ardhmen.....	xviii

KAPITULLI II

2. QËLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT	1
2.1 Hyrje në studim.....	1
2.2 Qëllimi i studimit	1
2.3 Materialet dhe Metodat	1
2.3.1 Kriteret e pranimit.....	1
2.3.2 Kriteret e përjashtimit	2
2.3.3 Konsesusi	2
2.3.4 Procedura e studimit	2
2.3.5 Diagnoza e Diabetit Mellitus tip2 dhe klasifikimi në grupe	2
2.3.6 Marja dhe përpunimi i mostrës së gjakut	3
2.3.7 Përpunimi statistikor i të dhënave.....	3

KAPITULLI III

3. REZULTATET	4
3.1 Tabela e të dhënave të përgjithësuar dhe e diferencave të parametrave në LADA dhe DMT2	4
3.2 Moshë mesatare	5
3.3 Diagnoza e Diabetit Mellitus	6
3.3.1 Vlerat e glicemive të popullatave në studim	7
3.3.2 Vlerat e HbA1c	8
3.3.3 Impakti i historisë familjare	9
3.3.4 Të dhënat obstetrikale të popullatës femra me diabet.....	11
3.3.5 Stili i jetesës	11
3.3.6 HTA të popullatave në studim.....	12
3.4 Vlerësimi dhe analizimi i elementëve të SM: Profili lipidik, BMI, P.abdominal.....	13

3.5 Vlerat e Insulinemisë dhe C-peptidit	17
3.6 Evidencat imunologjike	19
3.7 Lidhja dhe krahasimi i variabëlve te popullatat në studim	21
3.7.1 Krahasimi i variabëlve ndërmjet grupeve LADA dhe DM tip2	21
3.7.2 Lidhja midis anti-GAD dhe faktorëve të tjerë	22
3.8 Prevalenca e SM në popullatën në studim	26
3.8.1 SM sipas gjinisë tek popullata në studim.....	26
3.8.2 SM brenda grupeve në studim	27
3.8.3 SM sipas gjinisë brenda grupeve në studim.....	28
 KAPITULLI IV	
4. DISKUTIME DHE KONKLUSIONE	29
4.1 Diskutimi i rezultateve	29
4.2 Konkluzione	34
 5. REFERENCAT	 36

PASQYRA E TABELAVE

Tabela 1	Epidemiologji e LADA-s	fq.vii
Tabela 2	Dallimet në karakteristikat klinike dhe gjenetike midis LADA dhe DMT2	fq. xi
Tabela 3	Dallimet në paraqitjen klinike dhe gjenetike ndërmjet LADA-s dhe DMT1	fq. xii
Tabela 4	Diferenca e parametrave në LADA dhe DMtip2	fq. 4
Tabela 5	Diferenca e parametrave në LADA dhe DMtip2	fq. 4
Tabela 6	Mosha, BMI dhe Pesha në dy grupet në studim	fq. 5
Tabela 7	Shpërndarja e popullatës në studim në grupe, % (nr. pacientësh)	fq. 7
Tabela 8	Glicemia esëll dhe 2orë pas ushqimit	fq. 8
Tabela 9	Vlerat e HbA1c sipas grupeve	fq. 8
Tabela 10	Paraqitja e treguesit të trashëgimisë sipas grupeve	fq. 9
Tabela 11	Paraqitja e treguesit të trashëgimisë brënda popullatës LADA	fq. 10
Tabela 12	Paraqitja e të dhënave obsetrikale te femrat e popullatës së marrë në studim (sipas grupeve)	fq. 11
Tabela 13	Inaktiviteti fizik në popullatën me LADA dhe DM tip2	fq. 11
Tabela 14	Përdorimi i duhanit dhe alkolit sipas grupeve	fq. 12
Tabela 15	Shpërndarja e HTA tek grupet në studim	fq. 13
Tabela 16	Profili lipidik i popullatës së marrë në studim	fq. 14
Tabela 17	BMI tek dy popullatat e marra në studim	fq. 14
Tabela 18	Perimetri abdominal në dy popullatat e marra në studim	fq. 16
Tabela 19	Insulinemia esëll sipas gjinive tek dy popullatat e marra në studim	fq. 17
Tabela 20	Vlerat e C-peptidi dhe Insulinemisë sipas grupeve	fq. 18
Tabela 21	Korelacioni i Insulinemisë esëll me moshën dhe BMI	fq. 19
Tabela 22	Krahasimi i insulinemisë dhe Antikorpeve anti –GAD tek dy popullatat në studim	fq. 20
Tabela 23	Krahasimi i varibëlve ndërmjet dy grupeve LADA dhe DM tip2	fq. 21
Tabela 24	Lidhja midis anti-GAD dhe faktorëve të tjerë	fq. 22
Tabela 25	Prevalenca e Sindromit Metabolik tek popullata në studim	fq. 26
Tabela 26	Sindromi Metabolik sipas gjinisë tek popullata në studim	fq. 27
Tabela 27	Sindromi metabolik brenda grupeve në studim	fq. 27
Tabela 28	Shpërndarja e Sindromit Metabolik në grupe brenda gjinisë	fq. 28

PASQYRA E FIGURAVE

Figura 1	Karakteristikat patogjenetike dhe lidhja e tyre për përcaktimin e diabetit	fq. viii
Figura 2	Rrugët e mundshme patologjike të zhvillimit të LADA-s	fq. x
Figura 3	Algoritmi për diagnozën dhe terapinë e LADA-s	fq. xix
Figura 4	Karakteristikat e parametrave në popullatën e LADA-s	fq. 5
Figura 5	Mosha, BMI dhe Pesha në pacientët me LADA	fq. 6
Figura 6	Mosha, BMI dhe Pesha në pacientët me DM tip 2.....	fq. 6
Figura 7	Shpërndarja e popullatës në studim	fq. 7
Figura 8	Glicemia esëll dhe 2orë pas ushqimit tek personat e marrë në studim sipas grupeve	fq. 8
Figura 9	Vlerat mesatare të HbA1c sipas grupeve	fq. 9
Figura 10	Paraqitja e treguesit të trashëgimisë sipas grupeve	fq. 10
Figura 11	Paraqitja e treguesit të trashëgimisë brënda popullatës LADA	fq. 10
Figura 12	Paraqitja e të dhënave obsetrikale te femrat e popullatës së marrë në studim (sipas grupeve).....	fq. 11
Figura 13	Inaktiviteti fizik në popullatën me LADA dhe DM tip2	fq. 12
Figura 14	Përdorimi i duhanit dhe alkolit sipas grupeve	fq. 12
Figura 15	Shpërndarja e HTA tek grupet në studim	fq. 13
Figura 16	Profili lipidik i popullatës së marrë në studim.....	fq. 14
Figura 17	BMI tek dy popullatat e marra në studim.....	fq. 15
Figura 18	Perimetri abdominal në dy popullatat e marra në studim	fq. 16
Figura 19	Insulinemia esëll sipas gjinive tek dy popullatat e marra në studim	fq. 17
Figura 20	Vlerat e Insulinemisë sipas grupeve.....	fq. 18
Figura 21	Vlerat e C-peptidit sipas grupeve	fq. 19
Figura 22	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe BMI.....	fq. 23
Figura 23	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe BMI.....	fq. 23
Figura 24	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe P.abdominal	fq. 24
Figura 25	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe P.abdominal	fq. 24
Figura 26	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe C-peptid	fq. 25
Figura 27	Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe C-peptid	fq. 25
Figura 28	Prevalenca e Sindromit Metabolik tek popullata në studim	fq. 26
Figura 29	Sindromi Metabolik sipas gjinisë tek popullata në studim.....	fq. 27
Figura 30	Sindromi metabolik brenda grupeve në studim.....	fq. 28

KAPITULLI I

1. SFONDI TEORIK

1.1 Hyrje

Diabeti autoimun është një sëmundje heterogjene që mund të lindë (shfaqet) në çdo moshë. Subjektet me diabet autoimun në moshë madhore që nuk kërkojnë insulinoterapi për të paktën 6 muaj pas diagnozës janë kategorizuar si diabet autoimun latent të rriturit (LADA/DALR). Kjo gjendje është më heterogjene se sa diabeti autoimun me fillim në moshë të re dhe ndan karakteristikat klinike dhe metabolike me të dy llojet e diabetit, të tipit 2 dhe tipit 1. Pacientët me LADA, duke pasur një shkatërrim shumë të ndryshueshëm të qelizave β , kanë shkallë të ndryshme të rezistencës së insulinës dhe titër dhe strukturë heterogjene të autoantitropave ishullor, duke sugjeruar rrugë të ndryshme patofiziologjike që shpjegojnë pjesërisht fenotipet heterogjene të LADA-s. Deri më sot, heterogjeniteti i LADA-s nuk lejon krijimin e një algoritmi trajtimi *apriori* dhe nuk ka udhëzime specifike për terapinë e LADA-s. Këto subjekte kryesisht trajtohen si të prekurit nga diabeti i tipit 2, një faktor që mund të çojë në progresin e shpejtë të varësisë nga insulina. Një qasje e mjekimit të personalizuar është e nevojshme për të arritur kontroll optimal të metabolizmit dhe për të ruajtur funksionin e qelizave β , për të ulur rrezikun e komplikimeve afatgjata të diabetit. Të dhënat e fundit në lidhje me përdorimin e agjentëve oralë antidiabetikë, si frenuesit/inhibitorët e dipeptidil-4 peptidazës dhe agonistë të receptorëve-GLP1 tregojnë rezultate të reja, me rendësi për të ardhmen në drejtim të mbrojtjes së niveleve të C-peptidit dhe përmirësimit të kontrollit të glicemisë. Sot në botë gjithmonë e më tepër po rishikohen, bëhen përmbledhje të njohurive aktuale për LADA-n, duke theksuar kontradiktat lidhur me patofiziologjinë e saj dhe tiparet klinike. Për më tepër, diskutohen të dhëna të disponueshme rreth qasjeve të reja terapeutike që mund të merren parasysh për parandalimin e humbjes së qelizave β në LADA.

1.2 Prezantimi i LADA-s

Diabeti melitus i tipit 1 (DMT1) është një sëmundje autoimune që rrjedh nga shkatërrimi selektiv i qelizave β insulinosekretuese që çon në kërkimin e terapisë me insulinë [1]. Kjo gjendje ndodh në shumicën e rasteve gjatë fëmijërisë ose adoleshencës; megjithatë, disa pacientë përjetojnë shfaqje, instalim, të kësaj sëmundjeje në moshë madhore [2]. Një pjesë e subjekteve me diabet autoimun të shfaqur në moshë madhore nuk kërkojnë terapi me insulinë në kohën e diagnostikimit dhe janë klinikisht të ngjashëm me pacientët me diabet melitus të tipit 2 (DMT2). Këta pacientë, të cilët fillimisht mendohej se ishin të prekur nga DMT2, janë kategorizuar si me diabet latent autoimune në të rriturit (LADA) [3,4,5] një formë e diabetit autoimun, i dallueshëm nga DMT1, që shfaqet në një moshë më të vjetër dhe ka progres të ngadalshëm drejt kërkesës së insulinës [6,7,8].

Për të diagnostikuar LADA, Shoqata e Imunologjisë së Diabetit ka vendosur tre kritere kryesore, duke përfshirë:

- 1- moshën madhore të fillimit/instalimit (> 30 vjet)
- 2- praninë njerit prej autoantitropave të qelizave të ishujve të Langerhansit (antitropat/antikorpetishullore)
- 3- mungesa e kërkesës për insulin për të paktën 6 muaj pas diagnozës [9].

Megjithatë, përkufizimi i LADA-s mbetet i diskutueshëm dhe ende ekziston një debat i hapur lidhur me këto kritere diagnostikuese. Kështu, pacientët e definuar si me LADA janë të karakterizuar nga faktori gjenetik, nga fenotipi dhe heterogjeniteti imunologjik, me shumë ndryshueshmëri të shkallës së shkatërrimit të qelizave β dhe shkallë të ndryshme të rezistencës ndaj insulinës dhe autoimunitetit, të mundshme për shkak të ndryshimeve në faktorët gjenetik dhe imun [10,11,12]. Për më tepër, heterogjeniteti i madh i LADA-s e bën të vështirë për të përcaktuar një algoritëm apriori për trajtim. Duhet të implementohet një terapi e personalizuar për LADA-n [13].

Kjo përmbledhje shpreh shkurtimisht dhe diskuton njohuritë aktuale rreth LADA, duke theksuar dallimet nga të dy llojet e diabetit, DMT1 dhe DMT2. Përveç kësaj, çdo ditë studiuesit shqyrtojnë rezultatet e studimeve të fundit rreth qasjeve të reja terapeutike që mund të parandalojnë humbjen e qelizave β në LADA.

1.3 Epidemiologjia

Shumica e studimeve epidemiologjike sugjerojnë që diabeti autoimun të të rriturit nuk është i rrallë siç është raportuar më parë (Tabela 1) [5,13,14,15,16,17]. Në të vërtetë, të dhënat e mbledhura nga regjistrat italianë tregojnë se incidenca e DMT1 në subjektet e moshës 30-49 vjeç është e ngjashme me atë të adoleshentëve të moshës 15-19 vjeç [18]. Sipas këtyre të dhënave, studimet në mesin e kaukazanëve nga Evropa Veriore raportuan se afërsisht 40% e rasteve DMT1 ndodhin tek njerëzit më të vjetër se 30 vjeç [2] dhe se incidenca reale e kësaj gjendjeje në subjektet e moshës 15-34 vjeç është deri në tre herë më e lartë se sa është raportuar më parë [19]. Të dhënat e raportuara për LADA tregojnë se kjo është forma më e shpeshtë e diabetit autoimun të të rriturve dhe mund të përbëjë 2% deri 12% të të gjitha rasteve të diabetit në popullatën e rritur [20]. Për më tepër, studimet multidiplinore të kryera në Europë, Azi dhe Amerikën e Veriut, raportuan se 4% deri 14% të pacientëve të diagnostikuar me DMT2 janë pozitive për autoantitropat e lidhura me DMT1 të cilat janë kriter diagnostik për LADA [4,5,21,22,23,24, 25,26,27,28,29]. Megjithatë, prevalenca e LADA duket të ndryshojë midis vendeve dhe popullatave të ndryshme, ndoshta për shkak të dallimeve në hartimin e studimit dhe kriteret e përfshirjes, si dhe stilin e jetesës dhe përkatësinë etnike. Në “Action LADA”, një studim multidisiplinor evropian që vlerësoi mbi 6,000 pacientë me diabet të të rriturve, frekuenca e përgjithshme pozitive e autoantitropave të qelizave ishullore u raportua në 9.7% të subjekteve me DMT2, megjithëse u gjetën dallime konsistente midis pacientëve që jetojnë në Europën Veriore dhe Jugore, duke filluar midis 4% dhe 10%. Në përputhje me këto të dhëna, studimi NIRAD zbuloi një

frekuencë kumulative të pozitivitetit për autoanitruapat (acidi glutaminik dekarboksilazë (GAD) dhe / ose proteina tirozin fosfatazë (IA-2) në 5% të pacientëve italianë me DMT2 [25]. Rezultate të ngjashme dalin nga studimet e kryera në Azi. Në studimin multidisiplinor të Kinës është raportuar një frekuencë prej 5.9% [30], ndërsa të dhënat në popullsinë koreane tregojnë një prevalencë që varion midis 4.4% dhe 5.3% [15].

Sa i përket popullsisë afrikano-amerikane, hispanike dhe arabe, studimet e fundit kanë nxjerrë në pah një prevalencë më të ulët të diabetit autoimun te të rriturit në mesin e këtyre popullatave [5,31].

Tabela 1: Epidemiologji e LADA-s [13]

Study	Country	Type of study	No. of sample size	Age range, yr	Autoantibody	Frequency of autoantibody positivity, %
UKPDS 25	United Kingdom	Clinical based	3,672	25–65	GAD and/or ICA	12
BOTNIA	Finland	Registry based	1,122	28–83	GAD and/or IA-2	9.3
Ehime study	Japan	Clinical based	4,980	>20	GAD	3.8
ADOPT	USA, Europe	Clinical based	4,357	30–75	GAD and/or IA-2	4.2
NIRAD	Italy	Clinical based	5,330	30–75	GAD and/or IA-2	4.5
HUNT	Norway	Population based	1,134	≥20	GAD	10
Tianjin	China	Population based	8,109	≥15	GAD	9.2
Maioli et al. (2010) [14]	Italy (Sardinia)	Clinical based	5,568	35–70	GAD	4.9
Action LADA	Europe	Clinical based	6,810	30–70	GAD and/or IA-2, ZnT8	9.7
LADA China	China	Clinical based	5,324	≥20	GAD	5.9
Maddaloni et al. (2015) [5]	United Arab Emirates	Clinical based	17,072	30–70	GAD and/or IA-2	2.6
Lee et al. (2009) [16]	Korea	Clinical based	1,370	47–62	GAD and/or IA-2	5.1
Park et al. (2011) [17]	Korea	Population based	884	44–60	GAD and/or IA-2, ZnT8	4.4
Roh et al. (2013) [15]	Korea	Clinical based	323	29–63	GAD	5.3

Përshtatur nga *Buzzetti et al.* (me lejen e *Springer Nature*) [13].

LADA, diabeti latent autoimun te të rriturit; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; GAD, acidi glutaminik dekarboksilazë; ICA, qelizat ishullore; IA-2, proteina tirozinë fosftazë; NIRAD; ZnT8 - islet-specific zinc transporter isoform 8.

1.4 Patogjeneza

Spektri i diabetit të instaluar në moshë madhore fillon të përfshijë të tre format e diabetit (DMT1, DMT2 dhe LADA) pa parametra të përcaktuar. Shpërndarja e faktorëve patogjene, si autoimuniteti, ndjeshmëria e insulinës dhe funksioni i qelizave β , përgjatë një linje të vazhdueshme dallon kategoritë e diabetit melitus (Fig. 1) [13,28,32]. Kur krahasohet me DMT1 klasik, LADA shfaqet si ekstremi tjetër i spektrit të diabetit autoimun, ku ndjeshmëria gjenetike, përgjigja autoimune dhe paraqitja e mosdomosdoshmërisë për insulin përbëjnë një formë të butë të diabetit autoimun me tipare patologjike më afër atyre të DMT2 sesa tek ato të rriturit me DMT1, e cila është më e ngjashme me DMT1 klasike [13].

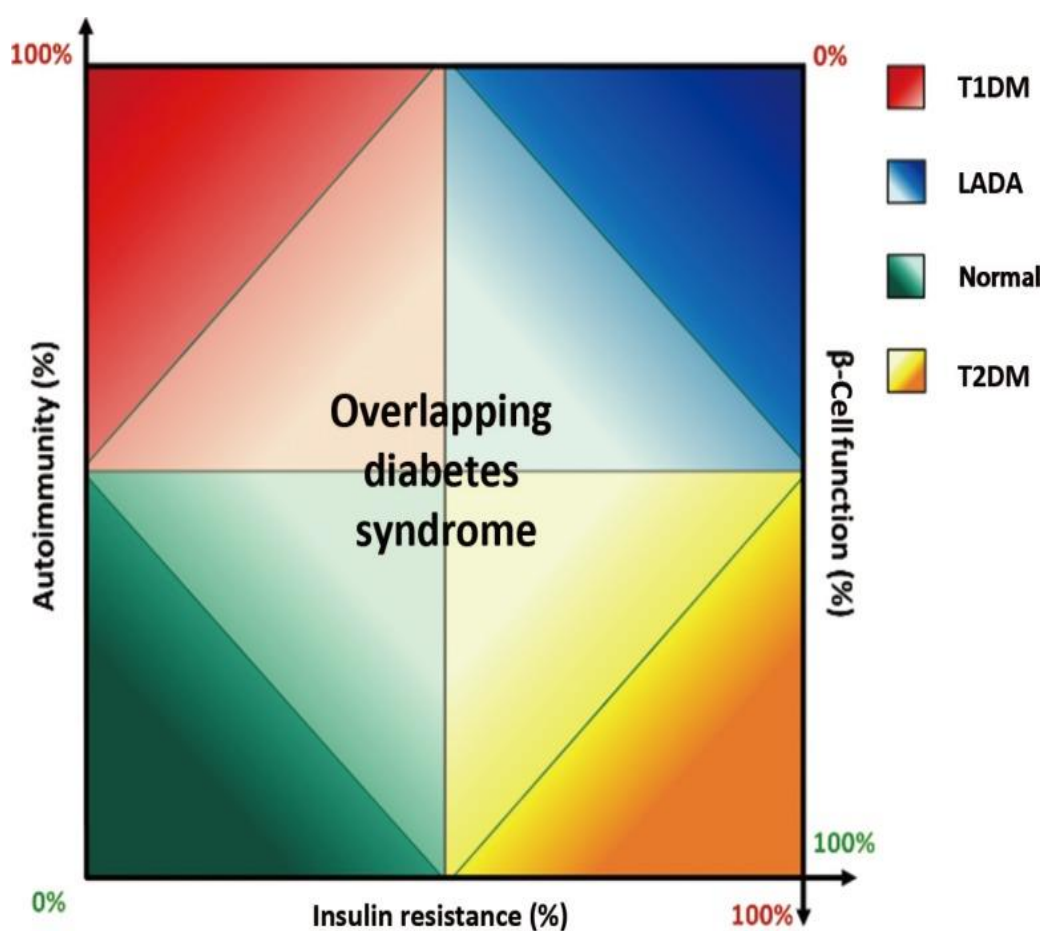


Figura 1: Karakteristikat patogjenetike dhe lidhja e tyre për përcaktimin e diabetit.

T1DM/DMT1- diabeti melitus i tipit 1; LADA-diabeti latent autoimun te të rriturit; T2DM/DMT2- diabeti melitus i tipit 2 [32].

1.4.1 Karakteristikat gjenetike

Të dhënat e disponueshme mbi ndjeshmërinë gjenetike sugjerojnë se LADA shfaq një komponent gjenetik më të ulët se DMT1 [10,11,33]. Në veçanti, antigjenet e leukociteve humane (HLA) -DRB1 * 04-DQB1 * 0302 dhe HLA-DRB1 * 0301-DQB1

* 0201, të cilat janë shumë të zakonshme në DMT1 që shfaqet në moshë të re dhe zvogëlojnë frekuencën me rritjen e moshës së fillimit të sëmundjes, janë më pak të shpeshta në LADA sesa në DMT1 të instaluar në moshë më të madhe [25,34]. Gjetje të ngjashme janë observuar në polimorfizmin e nukleotidit Cyst1858Thr në gjenin e proteinave tirozine fosfatase nonreceptor 22 (PTPN22) dhe shprehjen e gjenotipit I / I të insulinës me numër variabël të përsëritjes *tandem* (INS VNTR) [34,35]. Në të kundërt, frekuenca e polimorfizmit të limfociteve T-citotoksike të lidhura me antigjenin 4 (CTLA4), në heksonin 1 është parë të mos jetë e lidhur me moshën e fillimit të DMT1, duke sugjeruar një rol të ngjashëm në ndjeshmërinë e LADA-s [36].

Një tjetër studim i kryer në popullatat suedeze dhe finlandeze tregoi se frekuenca e DMT2 e lidhur me gjenin e genotipi CT / TT në faktorin e transkriptimit TCF7L2, ishte e rritur si në subjektet me LADA dhe në subjektet me DMT2 [37], gjithashtu u vërejtën ngjashmëri gjenetike të DMT1 të lidhura me HLA, INS VNTR, dhe PTPN22 [38]. Këto rezultate sugjerojnë se pacientët me LADA mund të ndajnë karakteristikat gjenetike me DMT1 dhe DMT2, të cilat më tej mbështesin konceptin se LADA është një përzierje e dy llojeve kryesore të diabetit [38].

Sidoqoftë, duhet të theksohet se shumica e këtyre studimeve kanë hulumtuar gjene të lidhura më parë me instalimin e hershëm të DMT1 ose DMT2 [10,39,40,41,42]. Studime të mëtejshme janë të nevojshme për të karakterizuar më mirë ndjeshmërinë gjenetike të LADA-s në mënyrë që të krijohen strategji parandaluese, si dhe terapi të sigurta dhe efektive [43].

1.4.2 Autoimuniteti

Në DMT1, qelizat T të aktivizuara ndaj proteinave të qelizave ishullore karakterizojnë infiltrimin e qelizave limfomononukleare në pankreasin endokrin (insuliti), duke shkaktuar humbjen progresive të qelizave β insulino-sekretuese. Nga ana tjetër, autoantitruapat e qelizave të ishujve të Langerhansit duket se janë një karakteristikë dytësore dhe jo faktor patogjenë në shkatërrimin e qelizave β , edhe pse zbulimi i tyre në plazmë ndihmon në diagnostikimin e diabetit autoimun.

Si një formë e diabetit autoimun, LADA karakterizohet nga pozitiviteti i autoantitruapave specifik të qelizave ishullore dhe përgjigje imune e ngjashme e ndermjetësuar nga qelizat, edhe pse dëmtimi i qelizave β është më i ngadalshëm sesa në DMT1 klasik [6,7,8]. Në mënyrë të veçantë, një studim i kohëve të fundit vëzhgoi praninë e insulitit me anë të shintigrafisë pankreatike duke përdorur interleukinën-2 (IL-2), të shënuar me tekneций-99m (99mTc) dhe imazh të rezonancës magnetike me kontrast, duke ofruar dëshmi për praninë e qelizave mononukleare të aktivizuara në pankreasin e individëve me LADA, veçanërisht brenda 1 viti nga fillimi i terapisë me insulin, të ngjashme me DMT1 në momentin e diagnozës [44]. Për më tepër, rritja e kapjes së 99mTC-IL-2 pankreatike është gjetur në një nëngrup të subjekteve diabetike me autoantitruapa negative, duke sugjeruar se insuliti mund të ndodhë edhe në mungesë të autoantitruapave të qelizave ishullore [45].

C – peptid , një shënues i funksionit të qelizave- β residuale, ulet më ngadalë në LADA sesa në DMT1. Kështu, është raportuar një korrelacion pozitiv midis moshës në diagnozën e diabetit autoimun dhe niveleve të C- peptidit esëll [46]. Në të vërtetë, subjektet me LADA tregojnë vlera më të larta të C- peptidit të stimuluar në të gjitha pikat kohore pas nje vakti miks (testi i mixed meal tolerance, MMT) sesa subjektet me DMT1 klasik [12].

Autoantitrupe e detektueshëm të qelizave ishullore në subjektet me LADA janë të njëjta të përdorura për të identifikuar DMT1. Autoantitrupe i acidit glutaminik dekarboksilazë (GADA) është indikatori/markuesi më i ndjeshëm si në DMT1 dhe LADA, ndërsa autoantitrupe e insulinës, proteina tirozinë fosfatazë IA-2 (IA-2A) dhe autoantitrupe specifike të qelizave ishullore, specific Zinc Transporter isoform 8 (ZnT8), të cilat janë të dallueshme/detektueshme në pacientët më të rinj me DMT1, janë pozitive vetëm në një përqindje të vogël të pacientëve me LADA. Në studimin “ Action LADA”, 68.6% e subjekteve të testuar për autoantitrupe të lidhur me diabetin ishin pozitiv vetëm për GADA, 5% pozitiv vetëm për IA-2A dhe 2.3% pozitiv vetëm për ZnT8A, ndërsa së paku dy lloje autoantitrupash u gjetën në 24.1% të të testuarve [4].

Për të përmbledhur dhe siç u përmend më lart, LADA është një e mesme karakteristikash patologjike midis DMT1 dhe DMT2. Në një studim, të kryer së fundmi në Itali, është sugjeruar që patofiziologji të ndryshme mund të shpjegojnë fenotipet heterogjene të LADA [13]. Bazuar në këtë model, në pacientët me ndjeshmëri të moderuar gjenetike ndaj DMT1, faktorë specifikë imunologjik mund të shkaktojnë një proces autoimun kundër antigjeneve të qelizave ishullore shënjuar nga shfaqja e GADA që çojnë në apoptozën e qelizave β dhe mungesën e insulinës. Nga ana tjetër, në subjektet obeze me ndjeshmëri gjenetike ndaj DMT2, inflamacioni i shkallës së ulët, tipik i adipozitetit visceral, mund të shkaktojë një proces autoimun në shkallë të ulët të shënuar nga pozitiviteti i autoantitrupave IA-2, duke shkaktuar humbjen e funksionit të qelizave β dhe një dëmtimi në sekretimin e insulinës (figura 2).

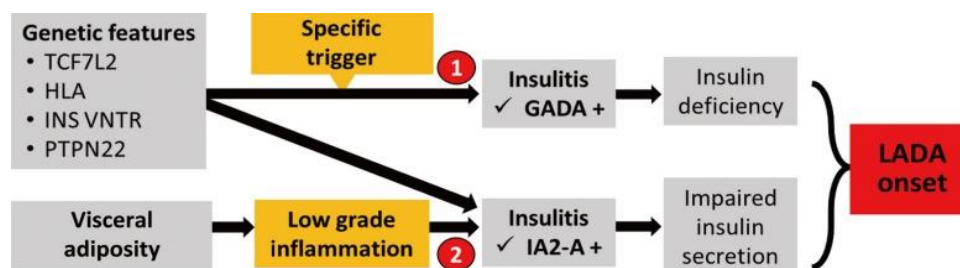


Figura 2: Rrugët e mundshme patologjike të zhvillimit të LADA-s. Modifikuar nga Buzzetti et al [13].

HLA- antigjen i leukocyteve humane; TCF7L2-faktori i transkriptimit 7 like 2 ; IA-2A- protein tirozinë fosfatazë IA-2. INS VNTR- numri variabel i përsëritjes tandem të insulinës; PTPN22-proteina tirozinë fosfatazë nonreceptor 22; GADA- autoantitrupe e acidit glutaminik dekarboksilazë;

1.4.3 Karakteristikat klinike dhe lidhja me profilin e autoantitropave ishullore

LADA ndan karakteristikat klinike dhe metabolike me DMT2 dhe DMT1 si pjesë e një vazhdimësie të ashpërsisë së ndryshueshme të mosfunksionimit imun dhe metabolik, të përshkruar si "fundi i ylberit" (Tabela 2; 3) [8].

Tabela 2: Dallimet në karakteristikat klinike dhe gjenetike midis LADA dhe DMT2

	LADA	T2DM
Age at diagnosis (mosha në momentin e diagnostikimit)	>30 Years (>30 vjeç)	Adulthood (rarely before) (moshë madhore, rrallëherë më përpara)
Family history of diabetes (histori familjare për diabet)	Negative or positive (negative ose pozitive)	Frequently positive (shpesh positive)
HLA susceptibility (ndjeshmëria e HLA)	Increased (e rritur)	Mild increased (lehtësisht e rritur)
Onset (shfaqja/instalimi)	Subclinical (rarely acute) (subklinike, rrallëherë akute)	Silent/subclinical (i heshtur/subklinik)
Rate of long-term complications at diagnosis (Shkalla e komplikimeve afatgjata në diagnozë)	Low (e ulët)	High (e lartë)
Risk of acute complications at diagnosis (Rreziku i komplikimeve akute në momentin e diagnozës)	Low (i ulët)	Mild increased (lehtësisht i rritur)
C-peptide levels at diagnosis (nivelet e peptidit C në momentin e diagnozës)	Decreased but still detectable (të ulur por ende të detektueshëm)	Normal to increased (normal në të ulur)
Autoimmunity (autoimuniteti)	Mild increased (lehtësisht i rritur)	Absent (mungon)
Ketosis (Ketoza)	Rare (e rrallë)	Rare (e rrallë)
Insulin resistance (rezistenca e insulinës)	Increased/no change (e rritur/pa ndryshim)	Increased (e rritur)
β-Cell function (funksioni i qelizave beta)	Decreased (i ulur)	Increased or normal (i ulur në normal)
Insulin requirement (kerkesa për insulin)	>6 Months after diagnosis (>6 muaj pas diagnozës)	Absent or years after diagnosis (mungon ose vite pas diagnozës)
Body mass index (indeksi i masës trupore)	Normal (rarely overweight or obese) (Normal, rrallë mbipeshë ose obezë)	Overweight or obese (mbipeshë ose obezë)

Cardiovascular risk (rreziku) kardiovaskular)	Increased (i rritur)	Increased (i rritur)
Lipid profile (profili lipidik)	Normal to hypertriglyceridemia (normal ose hipertrigliceridemi)	Frequently hypertriglyceridemia and/or hypercholesterolemia (shpesh me hipertrigliceridemi dhe/ose hiperkolesterolemi)

Tabela 3: Dallimet në paraqitjen klinike dhe gjenetike ndërmjet LADA-s dhe DM1I

	LADA	T1DM
Age at diagnosis (mosha në momentin e diagnostikimit)	>30 Years (>30 vjeç)	Childhood/adolescence (rarely in adulthood) (fëmijëri/adoleshencë, rrallëherë në moshë adulte)
Family history of diabetes (histori familjare për diabet)	Negative or positive (negative ose pozitive)	Negative or positive (negative ose pozitive)
HLA susceptibility (ndjeshmëria e HLA)	Increased (e rritur)	Importantly increased (e rritur në mënyrë të ndjeshme)
Onset (shfaqja/instalimi)	Subclinical (rarely acute) (subklinik, rrallëherë akut)	Acute (akut)
Rate of long-term complications at diagnosis (Shkalla e komplikimeve afatgjata në diagnozë)	Low (e ulët)	Low (e ulët)
Risk of acute complications at diagnosis (Rreziku i komplikimeve akute në momentin e diagnozës)	Low (I ulët)	Increased (i rritur)
C-peptide levels at diagnosis (nivelet e peptidit C në momentin e diagnozës)	Decreased but still detectable (të ulur por sërish të detektueshëm)	Non detectable (rarely decreased) (të padetektueshëm, rrallëherë të ulur)
Autoimmunity (autoimuniteti)	Mild increased (lehtësisht i rritur)	Importantly increased (i rritur në mënyrë të ndjeshme)
Ketosis (ketoza)	Rare (e rrallë)	Rare (e rrallë)
Insulin resistance (rezistenca e insulinës)	Mild increased (lehtësisht e rritur)	Absent (rarely increased) (mungon, rrallëherë e ngritur)
β-Cell function (funksioni i qelizave beta)	Decreased (–) (i ulur)	Loss of function (e kanë humbur funksionin)
Insulin requirement (kërkesa për insulin)	>6 Months after diagnosis (>6 muaj pas momentit të diagnozës)	At diagnosis (në momentin e diagnozës)

Body mass index (masa e indeksit trupor)	Normal (rarely overweight or obese) (normal, rrallëherë mbipeshë ose obezë)	Normal (or underweight) (normal ose nënpeshë)
Cardiovascular risk (rreziku kardiovakular)	Increased (i rritur)	Increased (i rritur)
Lipid profile (profili lipidik)	Normal to hypertriglyceridemia (normal ose hipertrigliceridemi)	Normal (especially) (veçanërisht normal)

*LADA- diabeti autoimun latent te të rriturit; T1DM/DMT1- diabet melitus tip 1; HLA- antigjeni leukocitar human.

Sindromi metabolik dhe komponentët e tij (presioni i gjakut, profili lipidik, raportet bel-legen) janë më pak të përhapura në pacientët me LADA sesa në ata me DMT2, si në subjektet kaukaziane dhe jo kaukaziane [5,16]. Megjithatë, ky supozim ndryshon kur pacientët me LADA krahasohen me pacientët me DMT1. Studimi BOTNIA [22] tregoi se komponentët e sindromës metabolike kanë një prevalencë më të lartë në LADA sesa në DMT1 klasike. Rezultate të ngjashme dalin nga projekti i “Action LADA” [49]. Një tjetër studim, i kryer në Spanjë, tregoi se parametrat e adipozitetit, presioni i gjakut dhe nivelet e triglicerideve janë më të larta në LADA sesa në DMT1, por më të ulët se në DMT2 [50]. Në mënyrë të ngjashme, të dhënat e mbledhura në mesin e një grupi subjektësh me LADA në Emiratet e Bashkuara Arabe treguan vlera më të larta të indeksit të masës trupore (BMI), perimetrit të belit, presionit sistolik të gjakut dhe hemoglobinës së glukozuar (HbA1c) [5]. Në anën tjetër, regjistrat suedezë dhe norvegjez raportojnë se mbipesha dhe obeziteti janë të lidhura me rrezikun në rritje të LADA [37], veçanërisht në kombinim me historinë familjare për diabetin. Megjithatë, siç u diskutua më parë, LADA karakterizohet nga një heterogjenitet i madh fenotipik, i dëshmuar nga shkallë të ndryshueshme të rezistencës dhe pamjaftueshmërisë së insulinës.

Dëshmitë e fundit tregojnë se testet pozitive për titrin e antitropave, veçanërisht GADA, mund të ndikojnë në karakteristikat klinike të subjekteve me LADA [14,25,28]. Studimi NIRAD [25] tregoi praninë e një "shpërndarje bimodale" të titrit të GADA-s, në klasifikimin e LADA-s në dy forma të dallueshme të sëmundjes. Pacientët me nivele të larta të GADA, të tipizuara si LADA 1, tregojnë më shumë karakteristika të ngjashme fenotipike me DMT1 (nivelet më të ulëta të peptidit C, BMI më të ulët, më të prirur ndaj ketozës) sesa me DMT2, ndërsa pacientët me titër të ulët të GADA-s, të tipizuar si LADA 2 janë më pak të prirur ndaj ketozës në krahasim me LADA 1, por kanë frekuencë më të lartë të obezitetit, hipertensionit, dislipidemisë dhe sëmundjeve kardiovaskulare. Rezultatet e ngjashme janë gjetur në një popullsi koreane ku nivelet e GADA treguan një korrelacion negativ me moshën e fillimit/instalimit, kolesterolit total, triglicerideve, BMI, peptidit C esëll dhe të stimuluar, ndërsa një korrelacion pozitiv u gjet me HbA1c dhe me lipoproteinën me densitet të lartë transportuese të

kolesterolit(HDL) [15]. Ekzistenca e dy nëngrupeve të ndryshme të pacientëve të prekur nga LADA është vërtetuar dhe nga studimet gjenetike.

Risku i gjenotipit PTPN22 është lidhur me një titër të lartë të GADA-s [51], ndërsa disa, por jo të gjitha studimet, kanë gjetur një lidhje mes një titri më të ulët të GADA-s dhe TCF7L2 alelit, që kodon, dhe tregon për riskun për T2DM [52].

Përveç kësaj, në pacientët me nivele të larta të GADA-s u zbulua një frekuencë më e lartë e autoantitropave të tjera organ-specifike (kundër peroksidës së tiroideve, 21 steroid hidroksilazë, , transglutaminazës indore dhe qelizave parietale), duke theksuar një proces më të gjerë autoimun në këtë nënpopullatë sesa në ato me titër më të ulët GADA-s [53]. Prandaj, disa studime kanë dëshmuar një marrëdhënie të kundërt ndërmjet titrit të GADA-s dhe niveleve të peptidit C [54], si dhe janë përshkruar tipare më të theksuara të mungesës së insulinës tek pacientët me titër më të lartë të GADA-s [25]. Një tjetër gjetje interesante ka të bëjë me marrëdhënien midis fenotipeve klinike të LADA dhe modeleve specifike të lidhjes së GADA (specific GADA binding patterns). “Action LADA 12” [55] tregoi një lidhje mes prezencës së autoantitropit GAD65 - N-terminal të shkurtuar (N-terminally truncated) dhe fenotipit klinik të DMT1 në pacientët me LADA. Kjo mund të ketë nënkuptime të rëndësishme praktike, duke pasur parasysh numrin relativisht të madh të pacientëve adult që janë testuar për GADA, si për klasifikimin e diabetit dhe parashikimin e rrezikut për insulinoterapië.

Edhe numri i autoantitropave ishullore në LADA duket se lidhet me intensitetin e përgjigjes autoimune. Në të vërtetë, grupi i studimeve prospektive të diabetit në Mbretërinë e Bashkuar (UKPDS) dhe grupi NIRAD, kanë vërejtur se numri i autoantitropave të qelizave ishullore ishte në proporcion me intensitetin e përgjigjes autoimune, duke parashikuar pamjaftueshmëri më të rënda të insulinës [21,47,56].

Jo vetëm titri, por edhe modele të ndryshme të pozitivitetit ndaj antitropave mund të ndikojnë në tiparet klinike të pacientëve me LADA. Në një grup prej rreth 17,000 subjektsh të prekur nga LADA, pozitiviteti për IA-2A ishte i lidhur vetëm me një fenotip klinik më të ngjashëm me DMT2, ndërsa subjektet pozitive për të dy IA-2A dhe GADA ishin më të ngjashme me DMT1 [5]. Autorët e tjerë vëzhguan se IA-2A ishte i vetmi autoantitrop që tregoi frekuencë në rritje me rritjen e BMI në pacientët e prekur nga DMT2 [57].

Megjithatë, janë raportuar të dhëna konfliktuale. Në “Action LADA 7” pacientë pozitive për të paktën dy autoantitropa, në krahasim me ato pozitive për një antitrop të vetëm, nuk treguan dallime të rëndësishme në parametrat demografikë ose klinik [4]. Për më tepër, janë raportuar rezultate të përziera në lidhje me korrelacionin midis titrit të GADA-s dhe kohëzgjatjes së periudhës pa insulinë [14,22,54,58].

1.5 Historia natyrore e LADA-s

Deri më sot, janë raportuar vetëm disa të dhëna që lidhen me zhvillimin e komplikacioneve të vona të diabetit tek pacientët me LADA.

1.5.1 Komplikacionet mikrovaskulare

Ka vetëm disa studime që lidhen me shfaqjen e komplikacioneve mikrovaskulare (nefropati, retinopati, neuropati diabetike) në LADA dhe janë raportuar rezultate të diskutueshme, pjesërisht për shkak të një heterogjeniteti substancial lidhur me kohëzgjatjen e sëmundjes së subjekteve të studimit. Të kufizuar në pacientë me një kohëzgjatje të shkurtër të sëmundjes, komplikacionet mikrovaskulare në LADA duket të jenë më pak të shpeshtë sesa në pacientët e prekur nga DMT2. Në veçanti, studimi i Diabetes Fremantle [59], tregoi frekuencë më të vogël të mikroalbuminurisë në pacientët e diagnostikuar së fundmi me LADA se sa në ato me DMT2. Përveç kësaj, në të njëjtin studim u gjet një lidhje ndërmjet pozitivitetit të GADA-s dhe një rreziku të zvogëluar për zhvillimin e mikroalbuminurisë gjatë një periudhe pasuese (<5 vjet). Në një studim ndër subjekte kineze [60], u konstatua se fillimi i nefropatisë dhe retinopatisë është më pak i zakonshëm në pacientët e diagnostikuar së fundmi (<5 vjet) me LADA sesa në ata të prekur nga DMT2. Megjithatë, këto zbulime mund të shpjegohen nga fakti se subjektet me DMT2 zakonisht diagnostikohen më vonë se subjektet me LADA, duke u ekspozuar kronikisht ndaj hiperglicemisë e cila në fund të fundit mund të çojë në komplikime mikrovaskulare. Në studimet që vlerësojnë pacientët me një kohëzgjatje të sëmundjes > 5 vjet nuk gjetën dallime midis LADA dhe DMT2 në lidhje me prevalencën e nefropatisë ose retinopatisë, si dhe nuk u gjet asnjë lidhje midis pozitivitetit të GADA-s dhe shkallës së komplikacioneve mikrovaskulare [61,62, 63]. Megjithatë, studimi BOTNIA [64] vërejti se pacientët me një kohëzgjatje të sëmundjes mbi 5 vjet kishin një rrezik në rritje të retinopatisë; përveç kësaj, shkalla e neuropatisë duket më e përhapur në LADA se sa në DMT2 [59,62,64,65].

1.5.2 Komplikacionet Makrovaskulare

Një rrezik më i ulët i komplikacioneve makrovaskulare, duke përfshirë sëmundjet koronare të zemrës, AVC, sëmundje të arterieve periferike, mund të bazohet në profilin më të shëndetshëm metabolik të pacientëve me LADA në lidhje me ata me DMT2. Megjithatë, të dhënat aktuale kanë treguar rezultate të ngjashme kardiovaskulare në LADA dhe DMT2. Në studimin BOTNIA [64] nuk u gjetën dallime statistikisht të rëndësishme në lidhje me sëmundjet koronare të zemrës, AVC, vdekshmërinë e përgjithshme dhe vdekshmërinë kardiovaskulare midis LADA dhe DMT2. Rezultate të ngjashme dolën nga studime të tjera të pavarura. Studimi i Diabetes Fremantle [59] nuk ka evidentuar shkallë të ndryshme të sëmundjeve kardiovaskulare dhe vdekshmërisë në LADA kundrejt DMT2, ndërsa studimi HUNT2 vuri re rritjen e ngjashme të rrezikut kardiovaskular në pacientët pozitivë për antitruapat GAD dhe në ato që ishin negativë krahasuar me pacientët jo diabetik [66]. Gjithsesi, këto rezultate sugjerojnë se mekanizma të ndryshëm patogjenetikë mund të modulojnë fillimin e komplikacioneve makrovaskulare në LADA, pavarësisht nga profili metabolik.

1.5.3 Rreziku i frakturave

Metabolizmi i dëmtuar i kockave dhe rritja e rrezikut të thyerjeve janë vërejtur si në DMT1 ashtu edhe në DMT2 [67], pjesërisht për shkak të reduktimit të formimit të indit të kockave. Një studim i fundit cross sectional [68] tregoi se reabsorbimi i kockave

është reduktuar si në LADA ashtu edhe në DMT2 krahasuar me subjektet jo-diabetikë, ndërsa qarkullimi i sklerostinës, i cili është një antagonist i fazës së formimit osteoblastik të kockave, rritet vetëm në DMT2, ndoshta për shkak të lidhjes midis niveleve të sklerostinës dhe sindromës metabolike e cila është më e përhapur në DMT2 sesa në LADA. Këto të dhëna sugjerojnë se rrugët e përfshira në metabolizmin e kockave ndryshojnë ndërmjet këtyre dy llojeve të diabetit dhe studime të mëtejshme nevojiten për të sqaruar patogjenezën e dëmtimit të kockave dhe për të eksploruar rolin potencial të sklerostinës në brishtësinë e kockave të shoqëruar me diabetin.

1.6 Trajtimi i LADA-s

Deri më sot, nuk janë publikuar udhëzime specifike për trajtimin e subjekteve të prekura nga LADA. Prandaj, këto subjekte kryesisht trajtohen si të prekur nga DMT2 që rezulton në një progres të shpejtë drejt insulinoterapisë [13], veçanërisht në pacientët të cilët paraqiten me karakteristika klinike dhe biokimike më pranë DMT1 se DMT2 [5,69]. Përveç kësaj, një strategji e saktë terapeutike për pacientët me LADA duhet të synojë ruajtjen e funksionit të mbetur të qelizave β , si dhe përmirësimin e kontrollit të metabolizmit të glukozës, në mënyrë që të zvogëlojë rrezikun e komplikimeve afatgjata. Mirëmbajtja e funksionit të qelizave β , është me të vërtetë i lidhur me një reduktim të komplikimeve shumëvjeçare të diabetit [70].

1.6.1 Sulfonilurea

Një test i vogël rastësor/random i kryer në Japoni, krahasoi glibenklamide me trajtimin me insulin në subjektet e prekura nga LADA. Rezultatet treguan përkeqësimin e kontrollit metabolik dhe përkeqësim progresiv të funksionit të qelizave β , të matura me reduktim të ndjeshëm të peptidit C të stimuluar, pas 30 muajve pasues në pacientët e trajtuar me sulfonilure [71]. Rezultatet e ngjashme janë raportuar në studimin e Tokios [72], një studim klinik multidisiplinor, rastësor/i randomizuar, nonblinded, që vlerësoi 4089 pacientë me LADA me një kohëzgjatje 5-vjeçare ose më të shkurtër të diabetit. Në këtë studim Maruyama et al. [72] tregoi se norma e progresionit ndaj varësisë nga insulina në grupin me sulfonilure ishte më e lartë se ajo në grupin e pacientëve të trajtuar me insulinë dhe vlera e peptidit C gjatë testit të tolerancës orale së glukozës ishte më e ruajtur në pacientët që marrin terapi me insulin. Këto të dhëna sugjerojnë që sulfonilurea nuk duhet të përdoret si terapi e zgjedhur në pacientët me LADA.

1.6.2 Insulino-terapia

Trajtimi me insulin është thelbësor në të gjithë pacientët me humbje të plotë të qelizave β dhe përfaqëson terapinë më të drejtpërdrejtë për zëvendësimin e sekretimit të insulinës endogjene [13]. Megjithatë, subjektet e diagnostikuar kohëve të fundit me LADA karakterizohen nga një shkallë e ruajtjes së funksionit të qelizave β siç tregohet nga nivelet më të larta të peptidit C dhe progresin e ngadalshëm ndaj varësisë absolute të insulinës. Te dhënat nga prova klinike të rastësishme theksojnë rëndësinë e një fillimi të hershëm të terapisë së insulinës në LADA pavarësisht nga prania e disa sekretimeve

endogjene të insulinës. Arsyeimi i kësaj qasjeje është përmirësimi i kontrollit metabolik duke mbrojtur funksionin e qelizave β .

Edhe pse bazat patofiziologjike të efektit mbrojtës të terapisë me insulin nuk janë të njohura, disa studime paraklinike treguan se terapia me insulin ekzogjene do të mbështeste funksionin e qelizave β , reduktimin e stresit hiperglicemik [73] dhe zvogëlimin e ashpërsisë së insulinit [74]. Studime të tjera sugjerojnë promovimin e imunitetit të qelizave T- helper 2 dhe aktivizimin e qelizave T-rregullatore insulino-specifike, të ndërmjetësuar nga ekspozimi ndaj insulinës ekzogjene [75,76]. Për më tepër, një reduktim i qelizave T- autoreaktive përmes lëshimit lokal të citokinave rregullatore është menduar tek pacientët e trajtuar me insulin [77].

1.6.3 Ruajtja e funksionit të qelizave β : frontet e ardhshme në terapinë e LADA-s

Një ndërhyrje që synon të ruajë funksionin e qelizave β duhet të ndiqet në pacientët me LADA. Testet e fundit të ndërhyrjes imunitare kanë arritur rezultate premtuese në kohëzgjatjen e ruajtjes së niveleve të peptidit- C të stimuluar dhe përmirësimit të kontrollit glicemik [78,79,80]. Disa barna të përdorura aktualisht për trajtimin e DMT2 mund të konsiderohen të përzgjedhur në trajtimin e LADA-s.

Frenuesit e dipeptidil 4 peptidazës (DPP-4) përfaqësojnë një klasë të agjentëve oralë antidiabetikë të përdorur shpesh në DMT2 të cilët ruajnë funksionin e qelizave β dhe reduktojnë insulitin në pacientët me DMT2 ,si dhe në modelet kavia me diabetit autoimun [81,82 , 83], duke sugjeruar kështu se ato mund të jenë një mundësi e vlefshme e trajtimit të LADA-s. Një studim i randomizuar/rastësor i kryer në Kinë [84] ka vërejtur se trajtimi me sitagliptin përveç insulinës ruan përqendrimin e C- peptidit më mirë se sa vetëm insulina në pacientët me LADA gjatë një periudhe 1-vjeçare. Në mënyrë të ngjashme, sitagliptina përmirëson kontrollin glicemik në të rriturit me DMT1 [85]. Johansen et al. [86] kanë raportuar se një tjetër frenues i DPP-4, linagliptina, ka zbutur rënien e nivelit të peptidit C në pacientët me LADA gjatë një periudhe 2-vjeçare studimi. Në një analizë post hoc të të dhënave të grumbulluara nga pesë studime të randomizuar/rastësore, ku u përdor edhe placebo [87], saxagliptina ishte efektive në uljen e niveleve të glukozës në gjak dhe tolerohej më mirë në pacientët GADA pozitivë. Për më tepër, krahasuar me placebo, saxagliptina tregoi të rriste nivelet e C- peptidit në 24 javët pasuese.

Gjetje të tjera interesante vijnë nga studimi i një analize post hoc që shqyrton trajtimin me dulaglutid, një agonist i receptorëve glucagon-like receptor peptide 1 (GLP-1RA) [88] në pacientët me DMT2 ndër të cilët kishte disa pacientë pozitivë ndaj antitropave GAD. Efektiviteti i dulaglutidës në subjektet me LADA u tregua nga reduktimi i HbA1c dhe rritja e funksionit të qelizave β , pa ndikuar në normën e hipoglicemisë gjatë periudhës së vëzhgimit 1-vjeçar. Ky studim është i pari që tregon se dulaglutidi është një trajtim efektiv anti-hiperglicemik në pacientët DMT2 pozitiv për antitropat GAD. Të marra së bashku këto të dhëna theksojnë efektet e mundshme afatgjata të DPP-4 dhe GLP-1RA në pacientët me LADA. Megjithatë, studime të mëtejshme kohore të zgjeruara dhe me kohëzgjatje më të madhe të trajtimit janë të nevojshme për të vlerësuar

nëse këto terapi përkthehen në një progres të reduktimit ndaj varësisë nga insulina dhe komplikacioneve diabetike [87].

1.7 Konkluzione për të ardhmen

Diabeti autoimmun që fillon të shfaqet në moshë të rritur është një sëmundje heterogjene me tipare klinike dhe metabolike që shkojnë nga DMT1 klasike me fillimin nga fëmijëria në moshën e rritur, në LADA. Kur përcaktohet sipas kriterëve të propozuara nga Shoqëria e Imunologjisë së Diabetit, LADA gjithashtu karakterizohet nga një shkallë e konsiderueshme e heterogjenitetit, duke përfshirë fenotipet e ndryshme klinike, duke filluar nga rezistenca mbizotëruese e insulinës deri te defekti mbizotërues i insulinës që shoqërohet me shënjes të rëndë ose të butë të autoimunitetit [47]. Pozitiviteti i antitropave [14,25,28], veçanërisht GADA, si dhe njohja e modeleve të ndryshme të pozitivitetit të autoantitropave [5] mund të ndikojnë në tiparet klinike të LADA-s dhe mund të jenë të dobishme për klasifikimin e diabetit dhe parashikimin e rrezikut për insulino-terapi.

Studimet epidemiologjike tregojnë se LADA është një formë mbizotëruese e diabetit dhe mund të përbëjë 2% deri në 12% të të gjitha rasteve të diabetit në popullatën e rritur [20]. Për këtë arsye, kur diagnostikohet diabeti në moshë të rritur, duhet të konsiderohet gjithmonë një diagnozë e LADA-s, veçanërisht kur tiparet klinike sugjerojnë për këtë formë të diabetit.

Deri më sot, nuk ekziston një algoritëm për trajtimin e LADA-s [13]. Megjithatë, një qasje e mjekimit të personalizuar kërkohet për të arritur kontroll optimal metabolik dhe për të ruajtur funksionin e qelizave β , e cila shoqërohet me një rrezik më të ulët të shfaqjes së komplikacioneve afatgjata të diabetit.

Në këtë drejtim, disa të dhëna kanë treguar se trajtimi me insulin, si dhe agjentët DPP-4, mund të mbështesin funksionin e mbetur të qelizave β [81,82,83,84,85,86,87,88]. Terapia e insulinës në dozë të ulët, mund të përkthehet tek pacientët me LADA me DPP-4 si armë shtesë, ndërsa sulfonilurea mund të shpejtojë varësinë nga insulina dhe nuk duhet të përdoret si terapi e parë për pacientët me LADA (Fig.3).

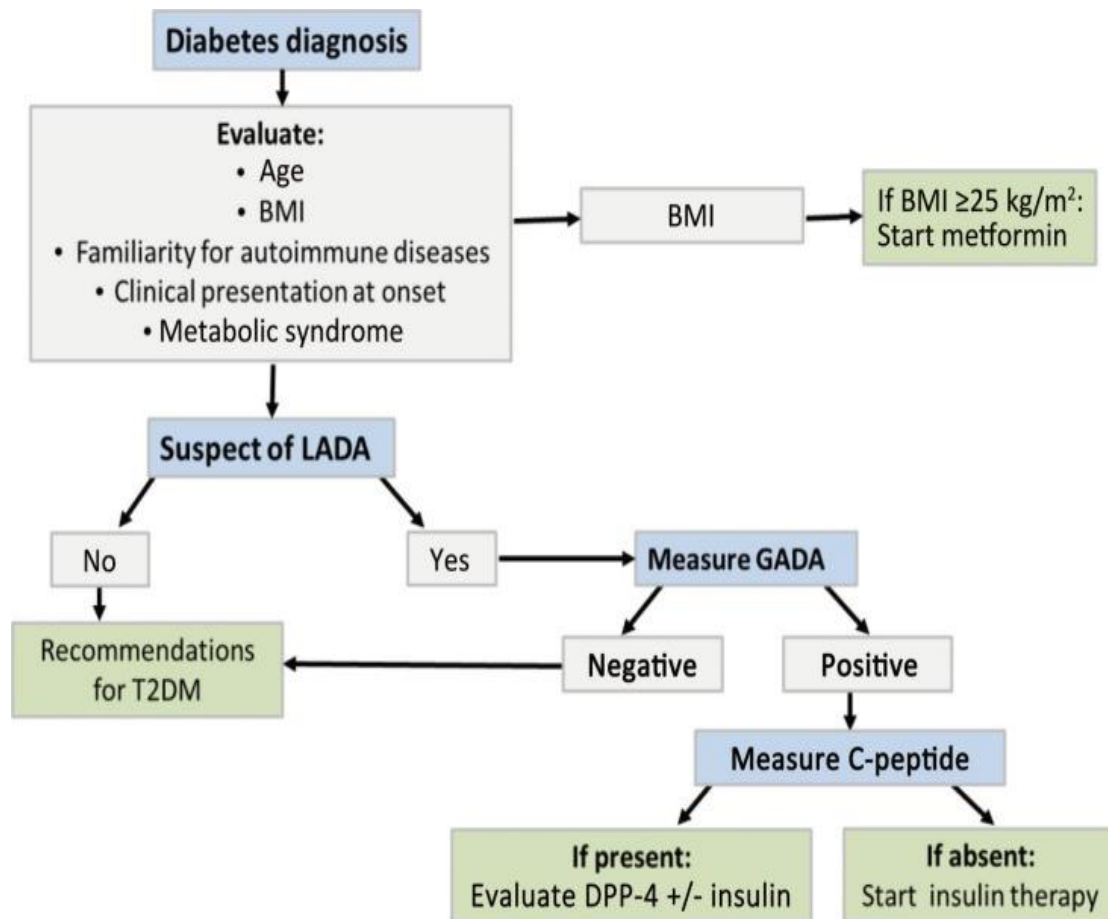


Figura 3: Algoritmi për diagnozën dhe terapinë e LADA-s.

BMI- indeksi i masës trupore; DMT2-diabeti melitus i tipit 2; GADA- autoantitruapat e acidit glutaminik dekarboksilazë; DPP-4- dipeptidil peptid

KAPITULLI II

2. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

2.1 Hyrje në studim

Në praktikën e përditëshme klinike zakonisht ndodh që cdo pacient mbi 40 vjeç me shenja dhe egzaminime laboratorike që flasin për Diabet mellitus të konsiderohet si Diabet i tipit 2. N.q.se matja e C-peptidit (ose insulinemisë) dhe e antikorpeve anti-GAD do të ishin egzaminime rutinë ne mund të diferencojm nëse kishim të bënim me insulino- deficiencë apo insulino- rezistencë duke përcaktuar kështu jo vetëm tipin por dhe qëndrimin terapeutik para cdo rasti. Patogjeneza e Diabetit është e komplikuar nga disa probleme të lidhura me metabolizmin dhe në vecanti përkeqësimi i insulin-sekrecionit dhe agravimi i insulinorezistencës njihet të jenë esenciale në patogjenezën primare të Diabetit tip 2. Por pavarësisht kësaj ekziston dhe një grup pacientësh tek të cilët çelësi fiziopatologjik nuk qendron në insulinorezistencën (me hiperinsulinizëm) por në uljen e insulinosekretimit si ngjarje fillestare. Tek ky grup pacientësh me fenotipi si DM tip2 por me imunologji të ngjashme me atë të DM tip1emërtohet si LADA-s (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Zbulimi i këtij grupi popullate në kohë paraqet rëndësi në përcaktimin e saktë të qëndrimit terapeutik që duhet të ndjekim. Pikërisht për të evidentuar këtë grup tek personat e diagnostikuar si Diabet Mellitus tip 2.

2.2 Qëllimi i studimit:

1. Përcaktimin e prevalencës së LADA-s në pacientet e diagnostikuar si Diabet Mellitus tip2.
2. Evidentimin e karakteristikave klinike, biokimike dhe imunologjike të LADA-s në popullatën në Shqipëri.
3. Vlerësimin e korelacioneve ndërmjet parametrave vlerësues të LADA-s dhe parametrave vlerësues të insulinorezistencës, sindromit metabolik tek pacientët në të dy popullatat e marra në studim (LADA dhe ata me Diabet Mellitus tip2).

2.3 Materialet dhe Metodat

U morën në studim 149 adultë mbi 30 vjeç, 50 femra dhe 99 meshkuj të diagnostikuar për herë të parë me diabet jo më shumë se prej një viti. Pacientët e marrë në studim u perzgjedhën në mënyrë të rastësishme nga konsultat e kryera pranë Shërbimit të Endokrinologjisë në QSUT dhe nga Shërbimi i Endokrinologjisë në Poliklinikat e Specialiteteve të Tiranës.

2.3.1 Kriteret e pranimit:

1. Diabet Mellitus për herë të parë tek pacientë mbi 30 vjeç.

2. Ankesat Klinike dhe vjetërsia e vendosjes së diagnozës jo më shumë se një vit.
3. Asnjë i sëmurë nuk perdorte insulinë për trajtimin e diabetit që nga koha e vendosjes së diagnozës.

2.3.2 Kriteret e përjashtimit:

1. Diabet Mellitus tip 1
2. Vjetërsi e diabetit mbi 12 muaj
3. Pacientët te paraqitur në momentin e rekrutimit me acetone në urinë,
4. Te sëmurët me sëmundje të tjera që japin diabet sekondar
5. Të sëmurët me prediabet ose tolerancë të dëmtuar të glukozës
6. Të sëmurët me sëmundje të rënda shoqëruese

2.3.3 Konsensusi

Pacientëve në momentin e rekrutimit ju mor formulari i miratimit për përfshirjen në studim.

Formulari i studimit u miratua nga shërbimi i Endokrinologjisë në QSUT.

2.3.4 Procedura e studimit

Formulari i studimit krahas egzaminimeve biokimike, hormonale dhe imunologjike përfshinte dhe pyetësorin në lidhje me anamnezën; historinë medikamentozë, historinë familjare, vese të dëmshme (duhan alkol), profesioni, aktiviteti fizik si dhe anamneza obstetrikale për femrat.

U quajt aktivitet fizik normal ecje sportive 150 minuta në javë, ose 30min në ditë jo më shumë se dy ditë pushim rresht.

Të dhënat antropometrike

Pesha u mat me kg (i sëmuri i zhveshur pa këpucë) .

Gjatësia dhe perimetri abdominal u mat me cm në shkallën standarte të gjatësisë. BMI-a u llogarit në bazë të formulës peshë/gjatësi kg/m² për çdo individ.

Anamneza obstetrikale:

Përfshin njohjen e historisë së egzistencës së Diabetit Gestacional për cdo femër pjesëmarrëse në studim , i trajtuar ose i fshehtë (femijë i lindur mbi 4 kg, fetus mortum, misabortet etj) .

2.3.5 Diagnoza e Diabetit Mellitus tip2 dhe klasifikimi në grupe

Diagnoza e diabetit tip2 u vendos konform kriterëve të vendosura nga World Health Organization (WHO) [91] :

Glicemi esëll (FPG) >126 mg/ dl

Glicemi 2 orë pas ushqimit > 200 mg/ dl

Të sëmurët të diagnostikuar me diabet në bazë të rezultateve imunologjike u ndanë, klasifikuan, në dy popullata: Anti –GAD pozitiv (popullata e klasifikuar si LADA) dhe Anti – GAD negativ (popullata me Diabet Mellitus tip2)

2.3.6 Marja dhe përpunimi i mostrës së gjakut

Mostra e gjakut 5ml u mor nga vena brakiale. Të gjithë subjektet e marrë në studim si dhe ata të grupit të kontrollit duhet të ishin 12 orë esëll para marrjes së mostrave të gjakut. Një sasi prej 1.5ml nga gjaku i marrë u transportua në një tub me EDTA (tubi përmban 3mg florur natriumi dhe 1mg EDTA) për vlerësimin e glicemisë dhe të gjithë bilancin biokimik të analizave dhe 3.5 ml transportohet në një tub të sheshtë , ku pasi lihet për 1-2 orë centrifugohet . Serumi i dalë ruhet në temperaturën -20gradë C për tu përdorur më vonë për matjen e insulinemisë.

Metodat për matjen e parametrave biokimike janë si vijon:

Kolesteroli - U mat me metodën oxidazë kolorimetrike .

Trigliceridi - U mat me metodën glycerofosfat kolorimetrike

Glicemia - U mat me metodën oksidative.

Matja e nivelit të insulinemisë në serum u realizua me anë të metodës radioimmunoessay me anë të INSULIN-CT fabrikuan nga MP Biomedikals - Orangeburgs USA. Princiipi i metodës matëse bazohet në konkurimin, ndërmjet insulinës në kampion dhe asaj të markuar ,për tu lidhur me një numër të përcaktuar antikorpesh gjatë fazës së inkubacionit. Sasia e insulinës së markuar e lidhur me antikorpet antiinsulinike është në sasi inverse me atë të insulinës jo të markuar prezente në kampionin e gjakut.

Përcaktimi i nivelit të c-peptidit

Niveli i C-peptidit u përcaktua RAIU duke përdorur kit-in diagnostikues (Diagnostic biochem Canada Inc, Canada). Ky kit përdoret për përcaktimin indirekt nga ana sasiore të C-peptidit në serumin e gjakut[117].

Vlerësimi i GAD-autoantikorpëve

U quajt pozitiv rezultati i Anti-GAD $\geq 0,9$ U/ml

2.3.7 Përpunimi statistikor i të dhënave

Të dhënat e grumbulluara u analizuan përmes paketës statistikore SPSS 10.0, për të realizuar lidhjet e mundëshme ndërmjet dy variableve u përdorën koficientet e korelacionit të Spearman dhe Pearson.

Për të analizuar ndryshimet mes disa variableve të vazhdueshme u përdor ANOVA One – Way.

Të dhënat u paraqitën në tabela të tipeve të ndryshme dhe në grafikë.

Vlerat mesatare u përlllogaritën për secilin parametër dhe u krahasuan në grupe të të ndryshme. Të gjitha rezultatet u shprehën si mesatare SEM ose si përqendrim.

U konsideruan sinjifikante vlerat e $p < 0.05$ (ose 5%).

KAPITULLI III

3. REZULTATET

3.1 Tabela e të dhënave të përgjithësuar dhe e diferencave të parametrave në LADA dhe DMt2

Rezultatet totale të të gjithë parametrave klinikë dhe laboratorikë dhe diferenca e këtyre parametrave të individëve të marrë në studim janë dhënë në tabelat e mëposhtme (tabela 4;5; figura 4).

Tabela 4: Diferenca e parametrave në LADA dhe DMtip2

Parametrat	LADA	DMtip2
Prevalenca %	19,46	80,54
Prev sipas seksit		
Meshkuj (%)	60.7	65.84
Femra (%)	39.3	34.16
Mosha mesatare (vite)	43,16 ±3,2	43,69 ±5,3
Vitet	30-61	30-62
Historia famijare (%)		
E pranishme	37,93	59,16
Mungon	62,07	40,84
BMI (%)		
Nëneshë	0	0
Normopeshë	50,00	24,02
Mbipeshë	32,4	42,97
Obezë	17,6	33,00
Shumë obezë	0	0,008
Mesatarja e BMI	26.07 ± 3.81	29.02 ± 5,1
Kufijtë e BMI	21-35	21-42

Tabela 5: Diferenca e parametrave në LADA dhe DM tip2

Parametrat	LADA	DMtip2
Mesatarja e HbA1c (%)	8.9	7,8
Mesatarja e nivelit kolesterolit	227,01 ± 32	211,4 ± 43
Mesatarja e nivelit HDL kolesterolit	42,20 ± 10	41,69 ± 8
Mesatarja e nivelit LDL kolesterolit	144,18 ± 43	147,54 ± 53
Mesatarja e nivelit Triglicerideve	160,59 ± 27	180,2 ± 35
Mesatarja e Perimetrit Abd	97,4 ±7,4	100,06 ±10.6
Mesatarja e nivelit C peptidit	0,42 ± 0,21	0,84 ± 0,56
Mesatarja e nivelit të Insulinemisë	26,8 ± 15,4	31,15 ± 19.3
Mesatarja e nivelit të AC-anti-GAD	6,83 ± 5,6	0,57 ± 0,09

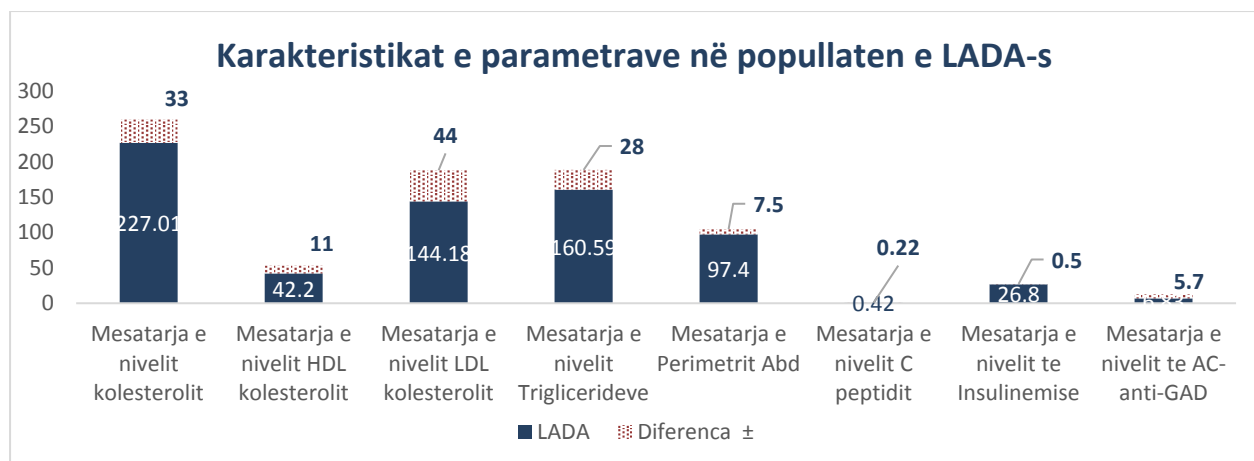


Figura 4: Karakteristikat e parametrave në popullatën e LADA-s

3.2 Moshë mesatare

Në studim morën pjesë 149 persona të diagnostikuar me Diabet Mellitus tip 2 për herë të parë përkatësisht 99 meshkuj dhe 50 femra. Studimi vuri re sërish se diabeti është më i shpeshtë të meshkujt se te femrat [95,96].

Moshë mesatare e personave të marrë në studim rezultoi $43,22 \pm 7,1$ vjeç .

Moshë mesatare midis dy grupeve nuk paraqiste sinjifikancë statistikore, $43,16 \pm 3,2$ për popullatën me LADA kundrejt $43,69 \pm 5,3$ për popullatën me DM tip 2. (tabela 6, figura 5;6).

Studimet e ndryshme tregojnë se prevalenca e diabetit ,e tipeve të tij, është e ndryshme sipas gjinisë në moshë të ndryshme. Kështu Diabeti tip 1 është gjetur më frekuent në grup-moshën 12-24 vjeç me prevalencë thuhet të njëjtë si për meshkujt ashtu dhe për femrat. Te dhëna të ngjashme janë gjetur dhe për Diabetin tip2 i cili është më i shpeshtë në meshkujt dhe femrat mbi 45 vjeç. Interesante janë gjetjet lidhur me LADA-n. Ky tip gjendet më shpesh te meshkujt e grup-moshës 36-46 vjeç, ndërkohë që duket të prekë më shumë femrat mbi 45 vjeç. Këto gjetje supozojnë se LADA afekton, prek, femrat në moshë më të lartë se meshkujt . Ky supozim gjen shprehje dhe në studimin tonë ku moshë mesatare e femrave me LADA (44.16 ± 1.79) është më e lartë se ajo e meshkujve me LADA($41,11 \pm 1.9$)

Tabela 6: Moshë, BMI dhe Peshë në dy grupet në studim

Grupet	Moshë	Peshë	BMI
Grupi LADA			
Meshkuj (20)	41.11 ± 1.9	75.91 ± 6.19	28.1 ± 1.41
Femra (9)	44.16 ± 1.79	64.82 ± 3.34	24.66 ± 1.71
Grupi me DM tip 2			
Meshkuj (99)	$43,82 \pm 4.29^*$	$86 \pm 3.61^*$	30.01 ± 0.65
Femra (50)	44.78 ± 1.0	$74 \pm 3.12^*$	28.81 ± 0.71

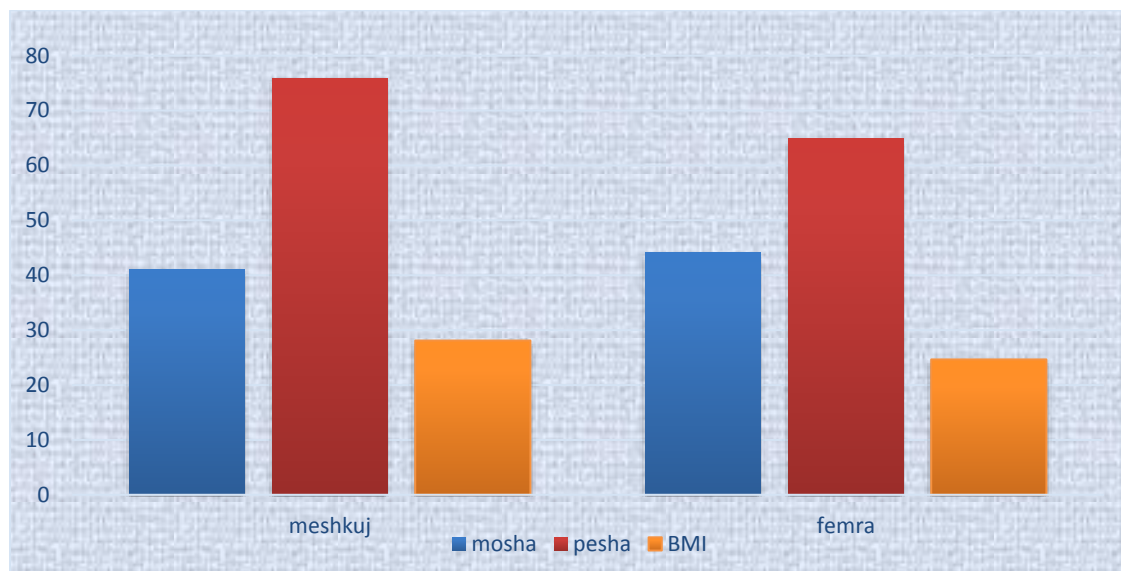


Figura 5: Moshë, BMI dhe Peshë në pacientët me LADA

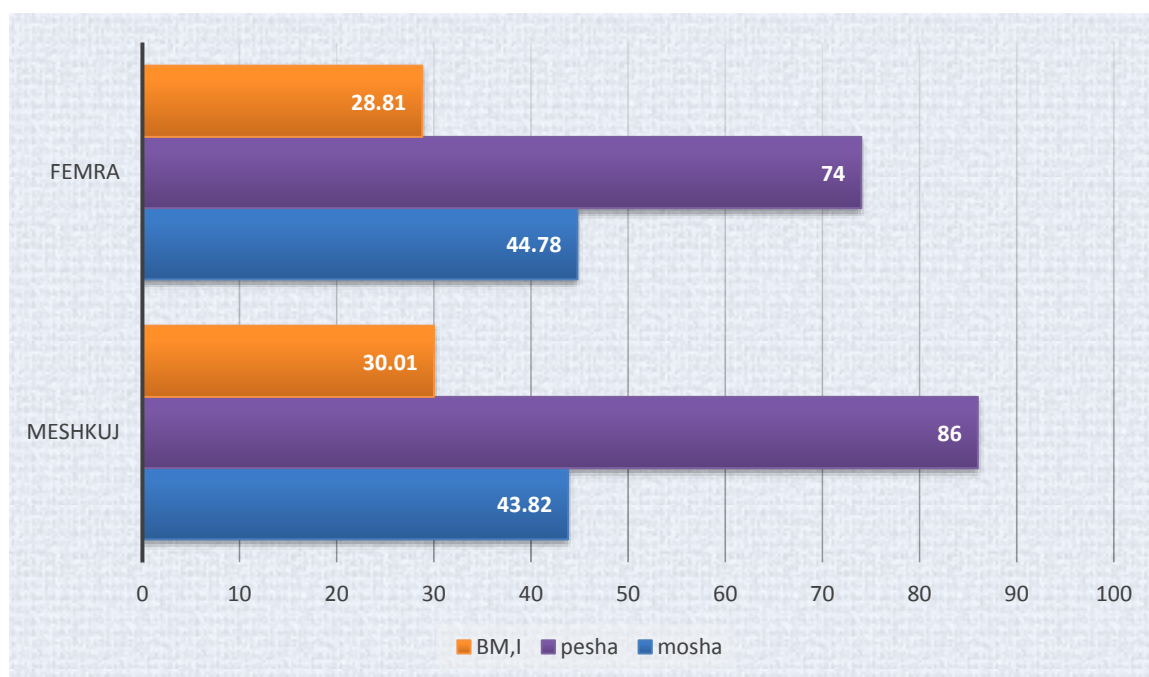


Figura 6: Moshë, BMI dhe Peshë në pacientët me DM tip 2

3.3 Diagnoza e Diabetit Mellitus

Diagnoza e Diabetit Mellitus e vendosur nga kriteret e World Health Organisation (WHO), për glicemi esëll >126 mg/dl glicemi 2 orë pas ngarkese >200mg/dl dhe HbA1c >6.5 [9].

Pas diagnostikimit të diabetit në vartësi të prezencës të autoantikorpëve Anti-GAD (Anti-GAD $\geq 0,9$ U/ml) popullata u nda në dy grupe në popullatën me DM tip2 120 pacientë [80,54] dhe në atë LADA-s 29 pacientë [19,46]

Brënda grupit me DM tip2 rezultoi se 65,84% (79 pacientë) ishin meshkuj dhe 34,16% (41 paciente) femra. Në popullatën me LADA sërisht predominonin meshkujt 60,7% (20 pacientë) kundrejt femrave 39,3% (9 paciente) (tabela 7; grafiku 7)

Tabela 7: Shpërndarja e popullatës në studim në grupe, % (nr pacientësh)

Grupet	Nr total	Femra	Meshkuj
LADA	19,46 (29)	39,3 (9)	60,7 (20)
DM tip2	80,54% (120)	34,16 (41)	65,84 (79)
Mostra	100 (149)	33,56 (50)	66,44 (99)

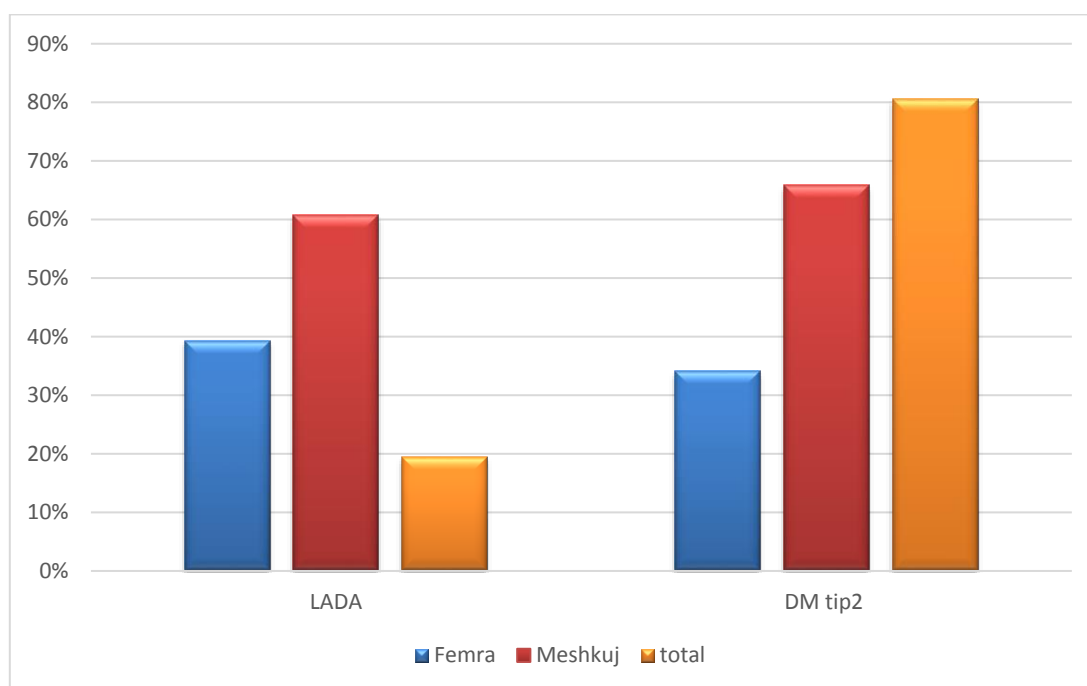


Figura 7: Shpërndarja e popullatës në studim

3.3.1 Vlerat e glicemive të popullatës në studim

Nga studimi rezultoi se glicemitë e popullatës në studim ishin të larta në momentin e studimit me një mesatare të glicemisë esëll $169 \pm 7,6$ me predominancë të lehtë në popullatën me DM tip2 $171 \pm 0,45$ kundrejt $159,0 \pm 5,1$ mg/dl në popullatën me LADA. (tabela 8, grafiku 8)

Tabela 8: Glicemia esëll dhe 2orë pas ushqimit

Grupet	Glicemi esëll	Glicemi 2h
Të dy grupet	169 ± 7.6	222.5 ± 5.6
Grupi LADA	159.0 ± 5.1	214.1 ± 6.9
Grupi me DM Tip2	171 ± 0.45	231 ± 8.1

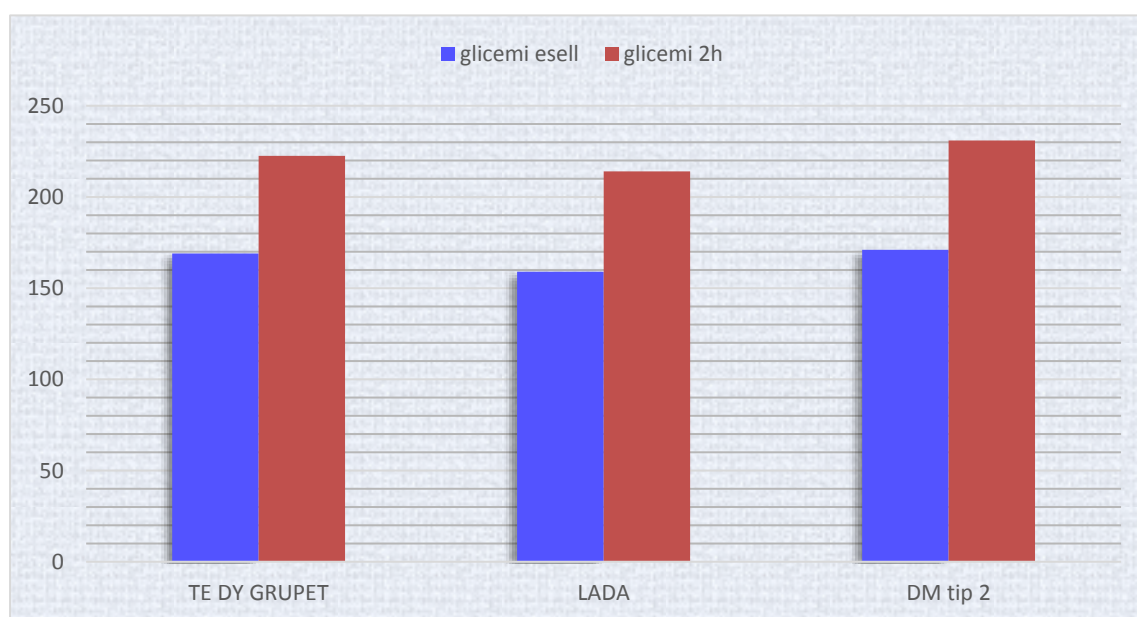


Figura 8: Glicemia esëll dhe 2orë pas ushqimit tek personat e marrë në studim dhe sipas grupeve

3.3.2 Vlerat e HbA1c

Matje e niveli të HbA1c në diabet jep të dhëna lidhur me kontrollin glicemik për tre muajt e fundit. Vlera e HbA1c > 7 merret si indikator për kontroll jo të mirë të glicemisë [104]. Vlerësimi i HbA1c tek dy grupet e mara në studim tregoi se pacientët me LADA paraqitën vlera më të larta të HbA1c (8-10) krahasuar me pacientët me DM tip2 (7.5-9). Këto gjetje shkojnë paralel me të dhëna të publikuara në vende të ndryshme në botë [103]. (tabela 9; figura 9)

Tabela 9: Vlerat e HbA1c sipas grupeve

Karakteri	LADA	DM tip2
HbA1c (%)	8,9	7.8

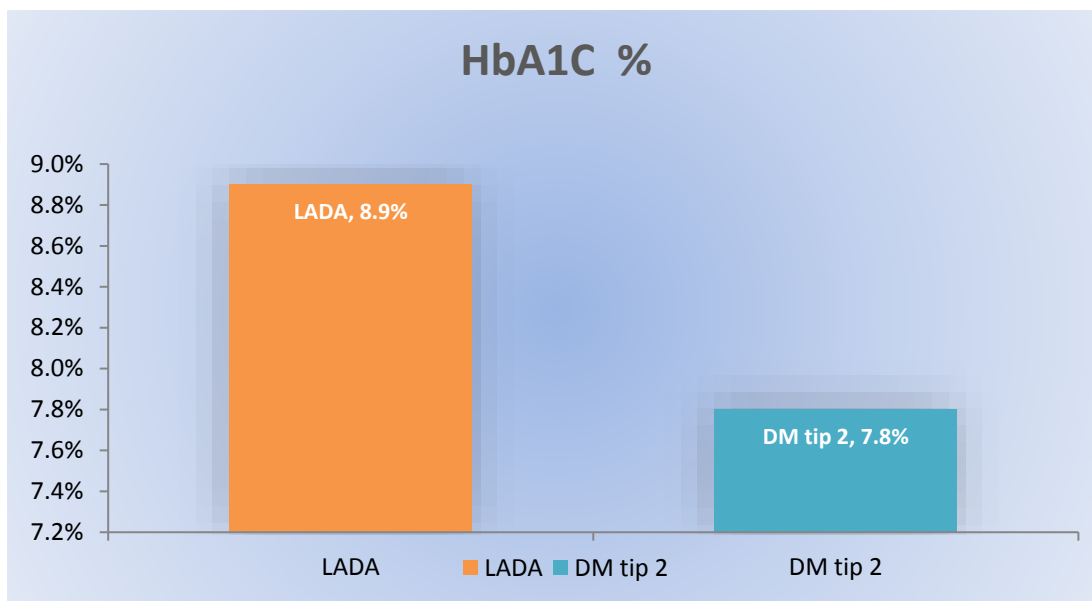


Figura 9: Vlerat mesatare të HbA1c sipas grupeve

3.3.3 Impakti i historisë familjare

Impakti i historisë familjare për diabet tek të sëmurët e diagnostikuar me LADA është shumë më pak i qartë se ai i Diabetit tip 1 dhe tip 2 [97]. Studimet e shumta kanë indikuar se LADA ka të njëjtën paraqitje gjenetike si DM tip 1, që përfshinte një frekuencë të rritur të genotipit HLADQB1 [98,99]. Nga ana tjetër, rezultatet nga British Study tregojnë se 33% e pacientëve me LADA kanë të afërm të tyre me diabet tip 2 [100]. Këto gjetje sugjestionojnë që LADA mund të ndaj paraqitje hereditare të të dyjave formave të diabetit, si të diabetit tip 1 dhe atij tip 2 [116]. Të dhëna të ndryshme të mëparshme sugjestionojnë që pacientët me LADA veshitirë të kenë histori familjare për diabet të tipit 2 [115], ndërkohë që sot studime të fundit (*Nord-Trondelag Health Study*) tregojnë të dhëna të forta për historinë familjare si një faktor rrisht për LADA [116].

Në studim u vu re se treguesi i trashëgimisë për diabet ishte i lartë në të gjithë pacientët e diagnostikuar me diabet, 82 subjekte ose në 55,03% të popullatës në studim. Brenda dy grupeve me diabet hereditet ishte më i lartë në grupin me DM tip2 59,16% (71 sub) krahasuar me grupin me LADA ku hereditet u gjet në 37,93% (11 sub) të rasteve brenda grupit. Interesant rezultoi fakti që ngarkesa familjare pozitive për diabet u gjet thajse tek të gjithë personat me diabet dhe dislipidemi ose sindrom metabolik. Kjo shpjegohet jo vetëm me ngarkesën hereditare por dhe me kulturën ushqimore familjare të përbashkët që ndikon në shfaqjen e diabetit tek anëtarët e të njëjtës familje. (tabela 10, figura 10)

Tabela 10: Paraqitja e treguesit të trashëgimisë sipas grupeve

Grupet	Me hereditet	Pa hereditet
Grupi me LADA	11 subjekte (37,93%)	18 subjekte (62,07%)
Grupi me DM tip2	71subjekte (59,16%)	49subjekte (40,84%)

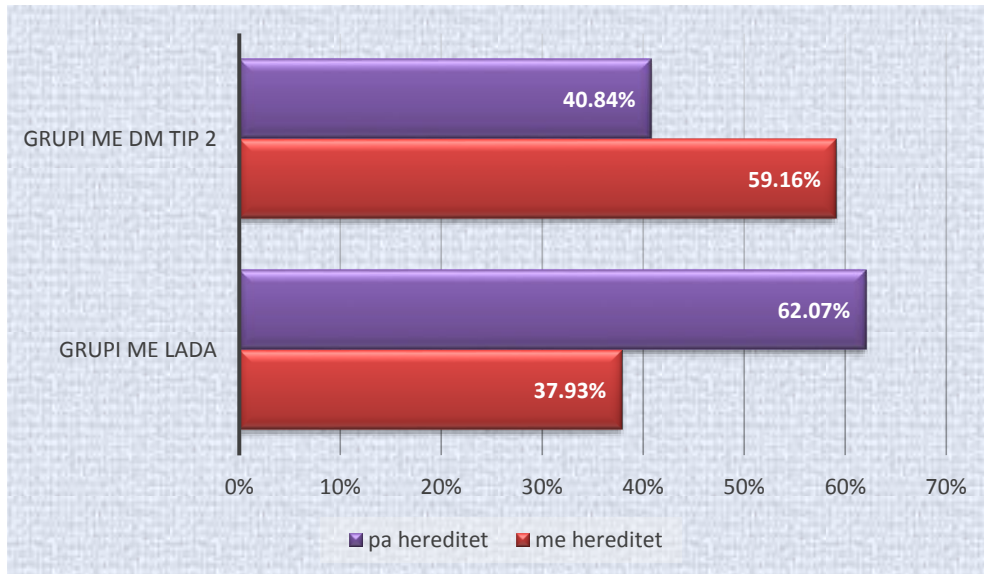


Figura 10: Paraqitja e treguesit të trashëgimisë sipas grupeve

Ngarkesa familjare e gradës së parë për diabet rezultoi në 54.75 % të subjekteve të diagnostikuar me DM tip2 , ndërsa ky hereditet i gradës së parë rezultoi pozitiv në 37% të pacientëve me LADA . Brënda këtij gupi (LADA –s) një numër sinjifikant pacientësh (21 %) treguan linjën e trashëgimisë nga babai (hereditet paternal) , ndërsa një përqindje shumë e vogël (7%) treguan hereditet maternal, (6%) hereditet mes vëllezërve dhe motrave dhe vetëm 3% hereditet paternal dhe maternal së bashku. (Tabela 11; figura 11)

Tabela 11: Paraqitja e treguesit të trashëgimise brënda popullatës LADA

Mostra	Paternal	Maternal	Vëllazeror	Pater+Mater	Gradë e 2
Gr. Me LADA	21%	7%	6%	3%	0,93%

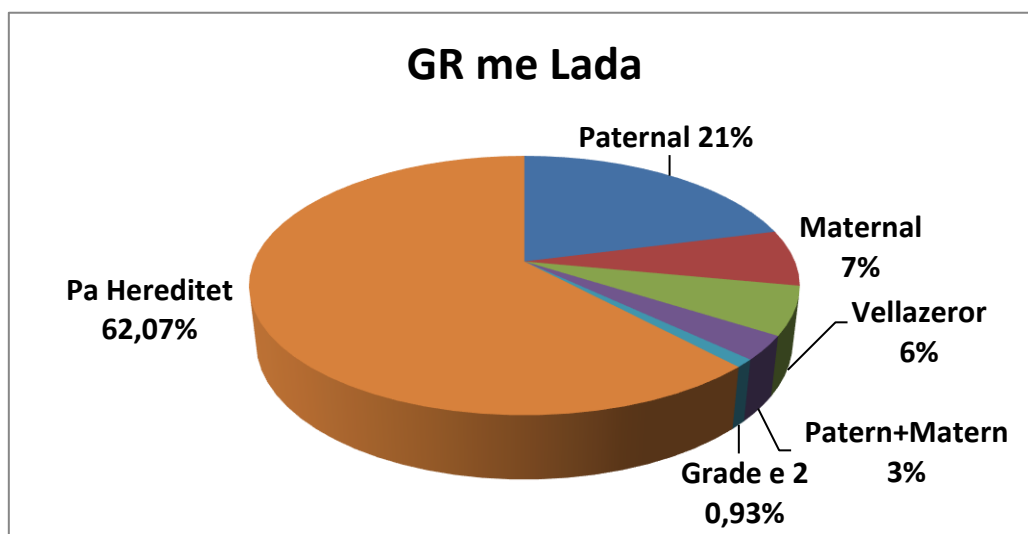


Figura 11: Paraqitja e treguesit të trashëgimisë brenda popullatës LADA

3.3.4 Të dhënat obstetrikale të popullatës femra me diabet

Gjatë studimit u vu re se 41.46% (përkatësisht 17 femra) e femrave të diagnostikuara me Diabet Mellitus tip2 në anamnezën vetjake të marrë paraqisnin të dhëna pozitive obstetrikale për Diabet Gestacional, ndërsa te femrat e grupit të LADA-s kjo përqindje rezultoi e vogël 11% (1 femër). (tabela 12; figura 12)

Tabela 12: Paraqitja e të dhënave obstetrikale te femrat e popullatës së marrë në studim (sipas grupeve)

Grupet	Anamneze pozitive	Anamneze negative
DM tip 2 (41femra)	41,46 % (17 femra)	58,54% (24 femra)
LADA (9 femra)	11,1% (1 femra)	88,9 % (8 femra)

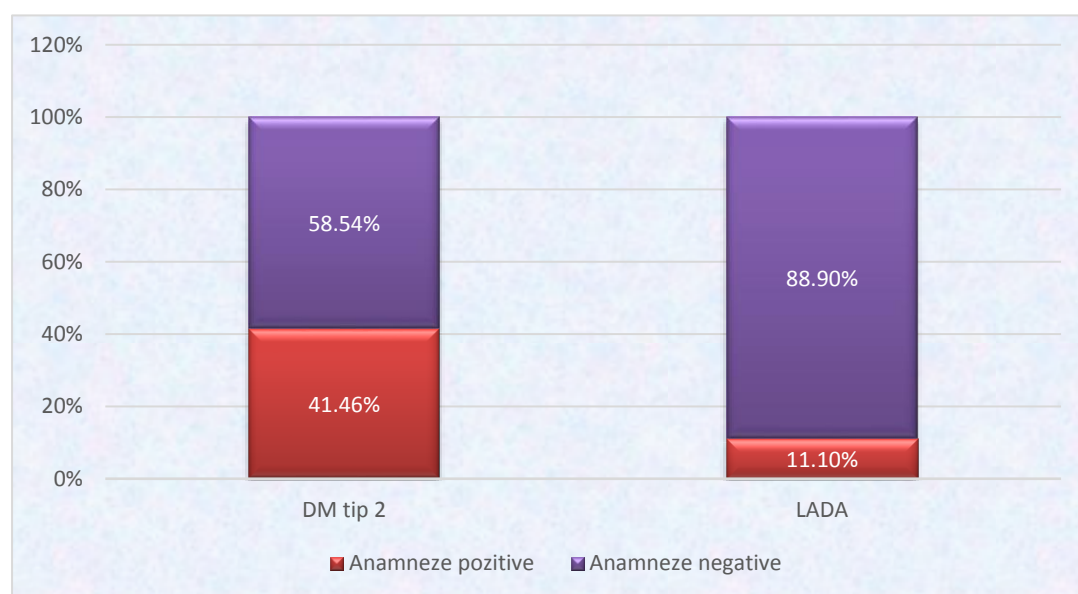


Figura 12: Paraqitja e të dhënave obstetrikale te femrat e popullatës së marrë në studim (sipas grupeve)

3.3.5 Stili i jetesës

Inaktiviteti fizik (jeta sedentare) u evidentua në 78,33% (94 subjekte) të personave të diagnostikuar me DM tip2 kundrejt 44,82% (13 subjekte) të subjekteve me LADA që paraqisnin inaktivitetin fizik. (tabela 13; figura 13)

Tabela 13: Inaktiviteti fizik në popullatën me LADA dhe DM tip2

Mostra	Inaktiviteti fizik	Aktivitet fizik normal
DM tip 2	78,33% (94 sub)	21,67 % (26 sub)
LADA	44,82% (13 sub)	55,18 % (16 sub)

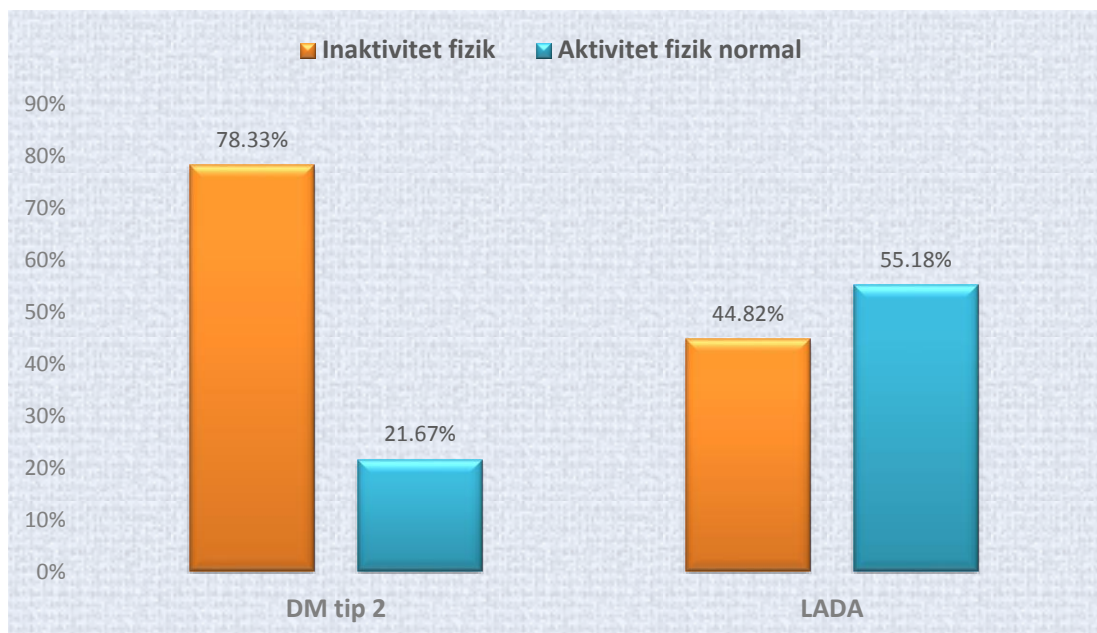


Figura 13: Inaktiviteti fizik në popullatën me LADA dhe DM tip2

Përdoruesit e alkolit u gjetën në përqindje më të lartë në grupin me DM tip 2 ndërsa duhanpirësit në grupin me LADA. (tabela 14; figura 14)

Tabela 14 : Përdorimi i duhanit dhe alkolit sipas grupeve

Grupet	Duham	Alkol
DM tip 2 (120 sub)	57,5% (69 sub)	42,5% (51 sub)
LADA (29 sub)	62,06 % (18 sub)	37,94 % (11 sub)

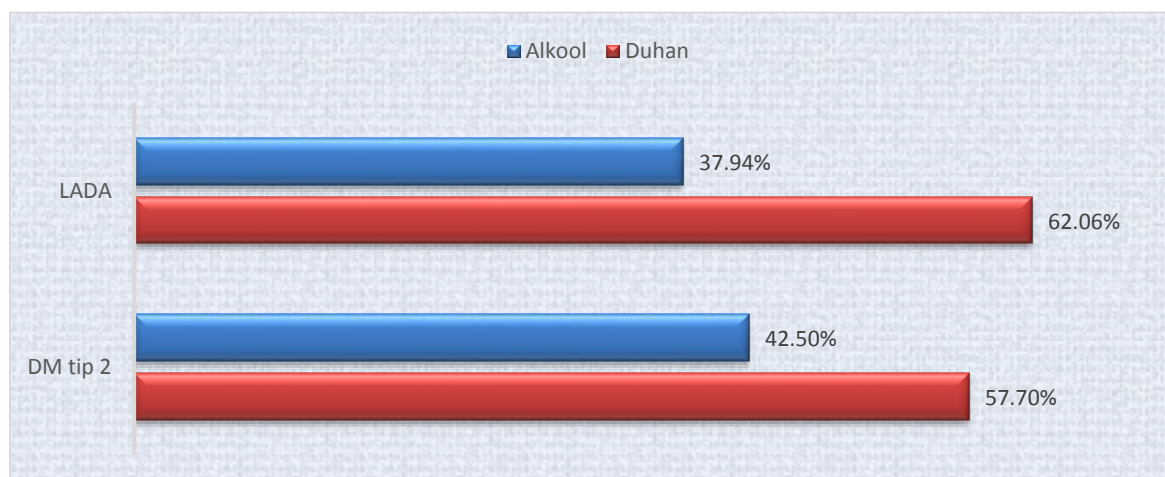


Figura 14: Përdorimi i duhanit dhe alkolit sipas grupeve

3.3.6 HTA te popullatat në studim

HTA rezultoi në përqindje më të lartë në grupin me DM tip2 ku dhe të gjithë faktorët e riskut janë më të lartë. (tabela 15; figura 15)

Tabela 15: Shpërndarja e HTA tek grupet në studim

	Grupi LADA	Grupi me DM tip 2
Prezenca e HTA	10,34 % (3 sub)	45 % (54 sub)

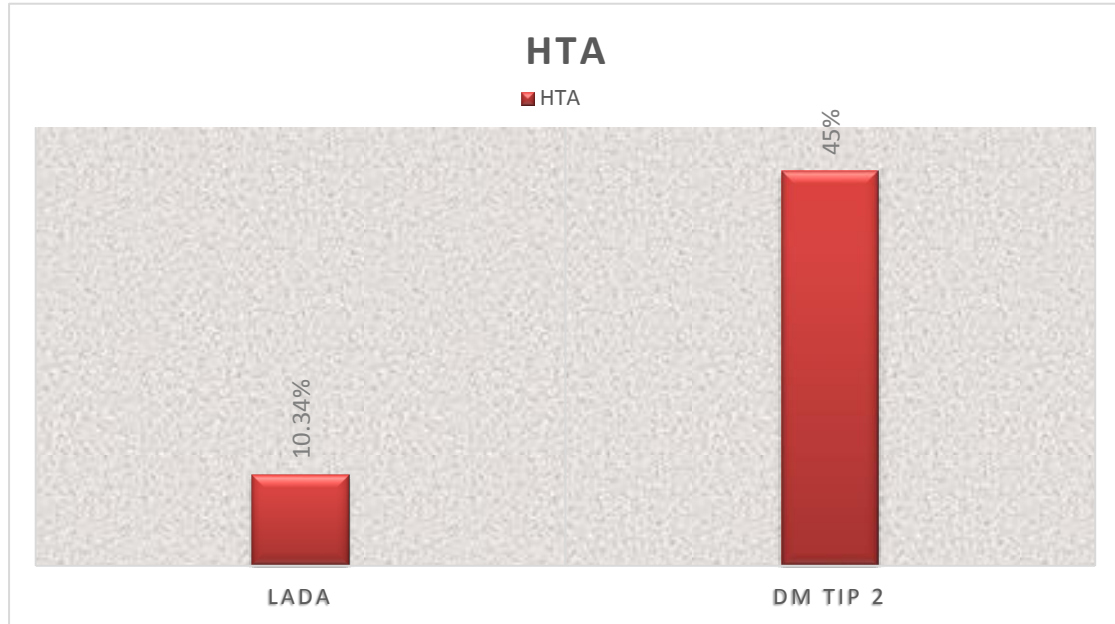


Figura 15: Shpërndarja e HTA tek grupet në studim

3.4 Vlerësimi dhe analizimi i elementëve të SM: Profili lipidik, BMI, P.abdominal

Si një nga kriteret e diagnostikimit të SM, dislipidemia dhe fraksionet e saj u analizuan në studimin tonë. Sikurse dihet insulinorezistenca karakterizohet nga dislipidemia aterogjenike që ka si shprehje fenotipike këto shfaqj; hipertriglicerideminë, ulje të HDL-kol, rritje të LDL-kol me molekula të vogla.

Niveli i lartë i LDL-kol jo gjithmonë është prezente pasi, në mbipeshë dhe insulinorezistencë, në një gjendje hipertrigliceridemie matja e LDL-kol nuk reflekton në mënyrë të saktë numrin e LDL-ve për arsye se esteret e kolesterolit dhe permbajta e kolesterolit të lirë është më e ulët për çdo grimcë LDL-je duke krijuar kështu IDL- small dense LDL në nivel të lartë. Kjo paraqitje fenotipike është karakteristike për diabetin tip2.

Në studimin tonë u vunë re këto gjetje:

- ✓ Trigliceridi rezultoi më i lartë në popullatën me DM tip2 (180.2 ± 35) kundrejt popullatës LADA (160.59 ± 27.59)
- ✓ HDL-kol rezultoi i ulur në të dy grupet me nivel më të ulët në grupin e DM tip 2 ($41,69\text{mg/dl}$) kundrejt ($42,20\text{mg/dl}$) tek popullata me LADA.
- ✓ LDL-kol u gjet i lartë me predominim në grupin me diabet tip2.
- ✓ Kolesterolit rezultoi më i lartë në popullatën me LADA (227.01mg/dl) kundrejt (211.4mg/dl) të popullatës me DM tip2.

Gjetja e nivelit të kolesterolit në nivele më të larta në pacientët tanë me LADA se tek ata me DM tip 2 në studim mbështet dhe faktet e gjetura në disa studime në botë [90] se përse pacientët me LADA kanë risk më të lartë për komplikacione kardiovaskulare se pacientët me DM tip 1.

Për të katër këto parametrat e mësipërme paraqitet tabela e vlerave dhe deviacioneve standarte të tyre si dhe grafikët përkatës për cdo grup. (tabela 16; figura 16)

Tabela 16: Profili lipidik i popullatës së marrë në studim

Grupet	Trigliceridi	Kolesteroli	LDL-kol	HDL-kol
Grupi LADA	160.59±27	227.01±32	144.18±43	42.20±10
Grupi DM tip2	180.2 ±35	211.4 ±43	147.54±53	41.69±8

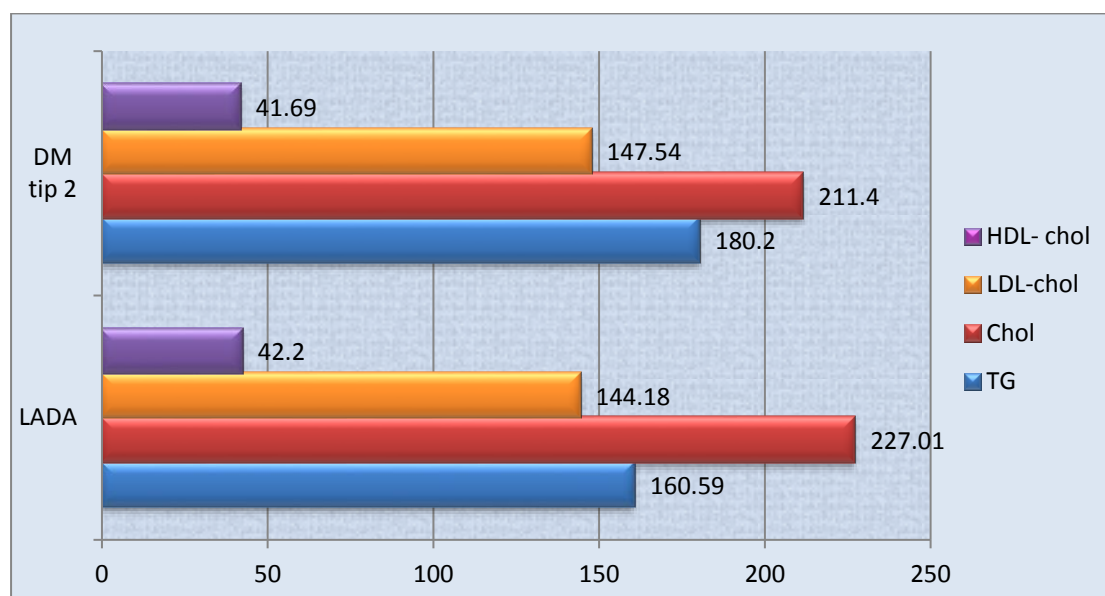


Figura 16: Profili lipidik i popullatës së marrë në studim

Në varësi të vlerës të llogaritur të BMI-së popullata e marrë në studim u nda në 5 grupe.(tabela 17; figura 17)

Tabela 17: BMI tek dy popullatat e marra në studim

Mostra	Nëneshë	Normopeshë	Mbipeshë	Obezitet	Obezitet M
LADA	0%	50.00%	32.4%	17.6%	0%
DM tip2	0%	24.022%	42.97%	33.00%	0.008%

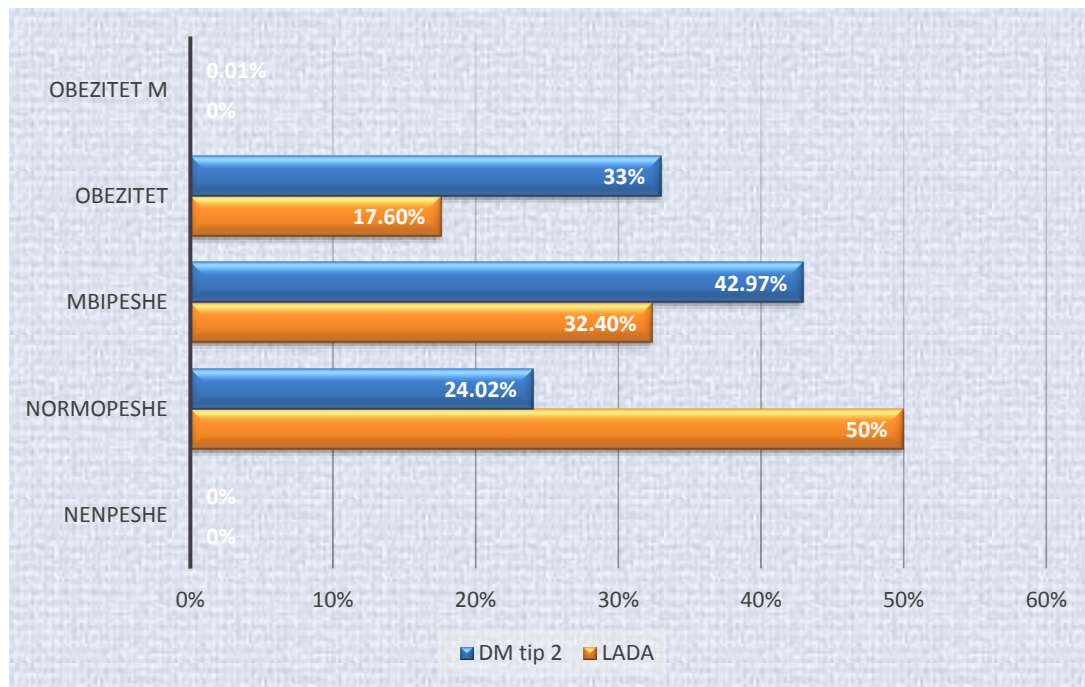


Figura 17: BMI tek dy popullatat e marra në studim

Në përpjekje për të lidhur vlerat e BMI-së me tipin e diabetit , është vënë re se një numër i madh pacientësh me Diabet Mellitus tip 1, në studime të ndryshme, janë në normopeshë ose nënpeshë që sugjeron për çregullime të metabolizmit të karbohidrateve, proteinave dhe lipideve në sajë të deficiencës absolute të insulinës.

BMI e personave të marrë në studim luhatej në vlerat 21- 42kg/m² për popullatën me DM tip2 (me një vlerë mesatare 29.02 ± 5,1kg/m²) dhe 21-35 kg/m² për popullatën me LADA (me një vlerë mesatare 26.07 ± 3,82 kg/m²). Vlerat e BMI-së në pacientët me DM tip 2 treguan që pjesa më e madhe e pacientëve të këtij grupi ishin mbipeshë (42.97%) . Një pjesë sinjifikante e këtij grupi u gjetën të ishin obezë (33%) dhe shumë obezë , BMI >35, (0.008%). Kjo nënkupton që gjetjet tona janë në sinkron me ato të literaturës egzistuese që thekson se obeziteti është një nga faktorët kryesorë që con në zhvillimin e Diabetit tip2 dhe insulinorezistencës [101].

Gjithashtu vlerat e BMI-së te pacientët me LADA rezultuan në mënyrë sinjifikante më të ulta se te pacientët me Diabet tip duke konfirmuar natyrën joobeze të këtyre pacientëve. Përçindja jo e lartë e pacientëve obezë me LADA si dhe mungesa e rasteve shume obeze përjashtojne përfshirjen e obezitetit dhe insulinorezistencës në zhvillimin e kësaj patologjie. Fakti që 50% e pacientëve me LADA paraqitnin vlera normale te BMI-së që i korespondojnë personave të shëndeteshëm sugjerojnë që dëmtimi (shkatërrimi) gradual i qelizave-β është i pa aftë për të shkaktuar humbje sinjifikante në peshë. Të dhënat sugjerojnë që vlerat e BMI-së janë më të ulta në LADA se në grupin e DM tip2 [102]. Këto gjetje janë në sinkron me ato të raportuara nga studime në botë.

Në studime të shumta të kryera në vende të ndryshme të botës është vërtetuar lidhja ndërmjet obezitetit dhe insulinorezistencës. Pavarësisht nga përcaktimi i shkallës së obezitetit ndërmjet BMI -së, nuk ka të dhëna (studime) të shumta se si korelon ky indeks me insulinorezistencën pasi si parametër i besueshëm të obezitetit, për përcaktimin e insulinorezistencës dhe si kriter i përcaktimit të diagnozës të SM merret perimetri abdominal. Tashmë u bënë dekada që kur Randle (1963) hodhi i pari idenë që indi dhjamo nuk është vetëm një vend inert depozitimi energjie por mund të konsiderohet si një organ vital me rëndësi në metabolizëm. Një vend shumë të rëndësishëm luan këtu indi dhjamo i vendosur në omentum i cili duke derdhur nëpërmjet sistemit portal pjesën më të madhe të TNF- α në organizëm nga indi adipoz. TNF- α ,një element kyç në insulino-rezistencë luan një rol të rëndësishëm në fisiopatologjinë e saj. Këtu qëndron dhe shpjegimi i faktit që pse persona me BMI më të madhe por me perimetër abdominal të vogël mund të jenë më pak insulinorezistent se i kundërti i tyre. Në studimin tonë rezultoi se mesatarja e perimetrit abdominal paraqitej si më poshtë.

Për popullatën e diagnostikuar me LADA, perimetri abdominal rezultoi me një masatare 97.4 ± 7.4 ndërsa për atë me DM tip 2 $P.abd\ 100.06 \pm 10.6$. U evidentua që pacientët me DM tip 2 paraqisnin një diferencë statistikore me $p = 0,043$ në lidhje me vlerat e P.abdominal të grupit me LADA. Këto të dhëna theksojnë dhe njëherë rëndësinë e P.abdominal në patogjenezën e diabetit tip 2. (tabela 18; figura 18)

Tabela 18: Perimetri abdominal në dy popullatat e marra në studim

Mostra	Perimetri abdominal (cm)
LADA	97.4 ± 7.4
DM tip 2	$100.06^* \pm 10.6$

$p = 0.043^*$

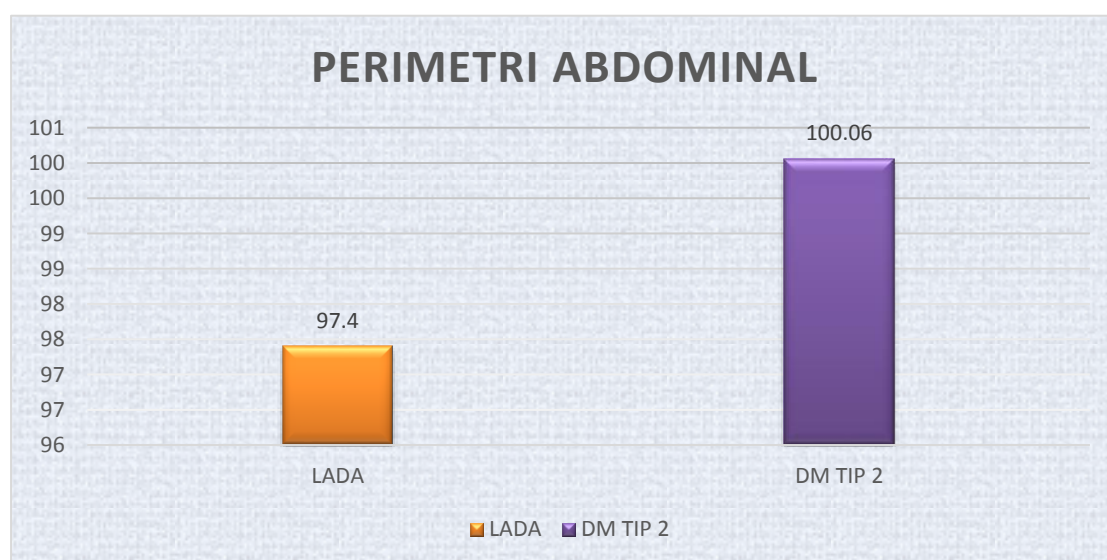


Figura 18: Perimetri abdominal në dy popullatat e marra në studim

3.5 Vlerat e Insulinemisë dhe C-peptidit

Gjatë kryerjes së studimit u krahasuan dhe vlerat e insulinemisë esëll ndërmjet grupit anti-GAD pozitiv (popullatës me LADA) dhe anti-GAD negativ (popullatës me DM tip2). Popullata me LADA paraqiti vlera të insulinemisë esëll (ISE) me vlerë mesatare $26,8 \pm 0,4$ ndërsa popullata me DM tip2 rezultoi me vlerë mesatare të insulinemisë $31,15 \pm 19,3$.

Në grupin me LADA niveli mesatar i insulinemisë tek meshkujt e këtij grupi rezultoi $22,9 \pm 5,9$. Në subjektet femra të këtij grupi kjo vlerë mesatare e insulinemisë u gjet $34,5 \pm 3,1$. Brenda grupit niveli i insulinemisë ishte më i lartë te femrat e këtij grupi. Në grupin të diagnostikuar me DM tip2 mesatarja e ISE tek meshkujt rezultoi $30,14 \pm 6,2$ kundrejt femrave që paraqiten një mesatare të ISE $32,75 \pm 2,1$ Brenda grupit dhe tek pacientët me DM tip2 femrat paraqiten me vlera më të larta të ISE esëll. (tabela 19; figura 19)

Tabela 19: *Insulinemia esëll sipas gjinive tek dy popullatat e marra në studim*

Mostra	ISE meshkuj ($\mu\text{IU/ml}$)	ISE femra ($\mu\text{IU/ml}$)	ISI (total) ($\mu\text{IU/ml}$)
LADA	$22,9 \pm 5,9$	$34,5 \pm 3,1$	$26,8 \pm 15,4$
DM tip2	$30,14 \pm 6,2$	$32,75 \pm 2,1$	$31,5 \pm 19,3$

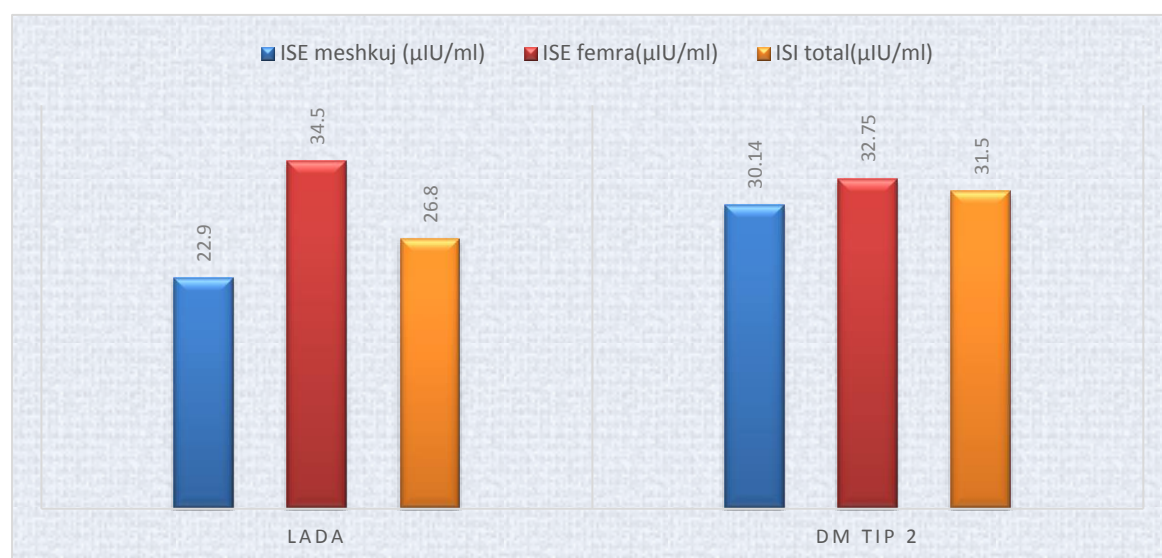


Figura 19: *Insulinemia esëll sipas gjinive tek dy popullatat e marra në studim*

Nivelet e insulinemisë në personat me DM tip2 ishim më të larta ($31,5 \pm 19,3$) kundrejt të niveleve të grupit të diagnostikuar me LADA ($26,8 \pm 15,4$). Gjetja e vlerave të ulura të insulinemisë esëll te popullata me LADA tregon dhe një herë që baza fiziopatologjike

e LADA-s nuk qendron tek hiperinsulinizmi me insulinorezistencë por te insulinopenia si rezultat i mekanizmave shkatërrues autoimune.

C –peptidi sekretohet në përqendrime equimolare me insulinën por që nuk shpërbëhet aq shpejt sa insulina. Kjo e bën matjen e vlerave të tij si një test avantazhues për përcaktimin sasior të insulinës dhe vlerësimin e funksionit të qelizës- β të pankreasit. Meqenëse LADA është një tip autoimun i diabetit që karakterizohet nga dëmtim progresiv i funksionit të qelizave- β , vlerësimi i C-peptidit ka provuar të jetë shumë i dobishëm për përcaktimin e deficiencës insulinike dhe dëmtimit të qelizës β . Matja e C-peptidit në studim tregoi nivele të ulëta sinjifikante të tij në pacientët me LADA ($0.42 \pm 0,21$ ng/mL) krahasuar me pacientët me DM tip2 ($0.84 \pm 0,56$ ng/mL) ($p < 0.05$). Këto gjetje shkojnë paralel me të dhënat e deri tanishme [92]. Shumë studime të tjera sugjerojnë që LADA (që njihet gjithashtu si Diabet tip 2 me Ac- pozitive) paraqet nivele më të ulta të C-peptidit se pacientët diabetikë tip 2 (me Ac-negative) [105,106]. Në pacientët me DM tip2 C-peptidi del në vlera më të larta si rezultat i hiperinsulinemisë kompesatore nga insulinorezistenca. Fakti që në disa pacientë të diagnostikuar e të grupuar në popullatën me DM tip 2 , C-peptidi rezulton me vlera të ulura shjegohet me vonesën në vendosjen e diagnozës të diabetit. Në këtë mënyrë në kohën e diagnostikimit i sëmundi nuk është në fazën e hiperinsulinizmit por të insulinodeficiencës absolute si rrezultat i dëmtimit të qelizës nga ky mbiprodhim kompesator i insulinës në fazat e para të Diabetit tip2. (tabela 20; figura 20;21)

Tabela 20: Vlerat e C-peptidi dhe Insulinemisë sipas grupeve

Grupet	C-peptidi (ng/mL)	Insulinemi esëll μ IU/ml
LADA	$0.42 \pm 0,21$	26.8 ± 15.4
D M tip2	$0.84 \pm 0,56$ *	$31,15 \pm 19,3$

* $p < 0.05$

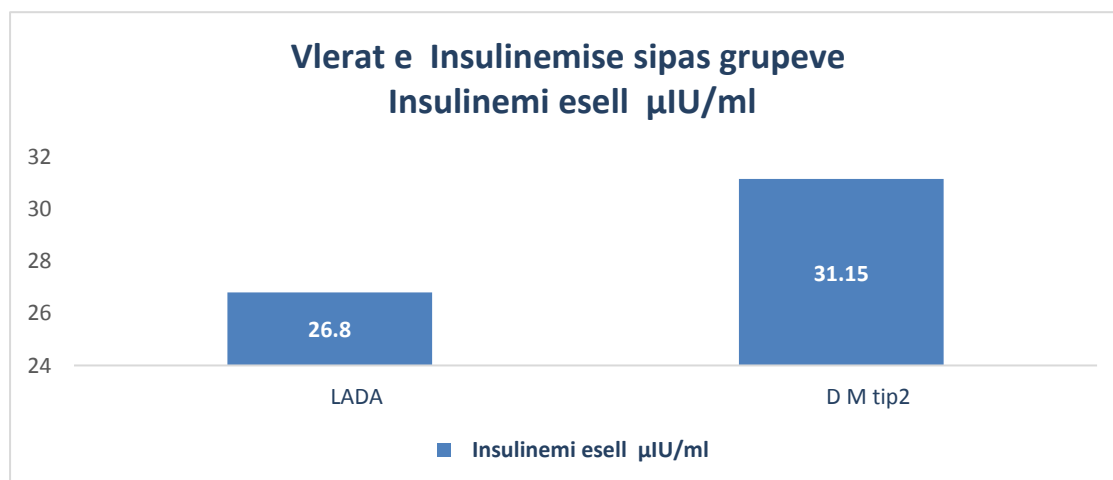


Figura 20: Vlerat e Insulinemisë sipas grupeve

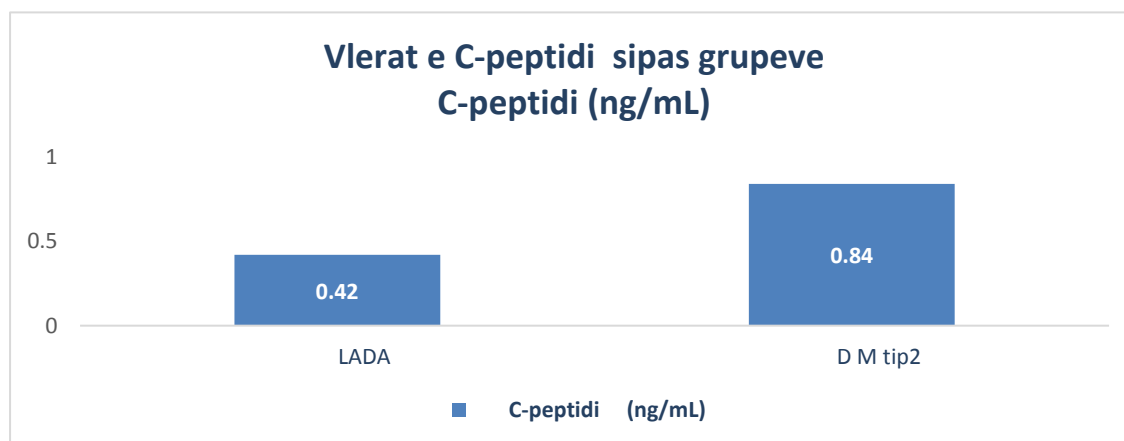


Figura 21: Vlerat e C-Peptidit sipas grupeve

Gjatë kryerjes së studimit ne analizuam gjithashtu nëse ndikonin dhe si korelonin faktori moshë dhe BMI me insulinosekretimin te personat që bënin pjesë në grupin me DM tip2 dhe ata me LADA.

Insulinemia esëll nuk tregoi ndonjë sinjifikancë me moshën tek femrat e meshkujt e grupit LADA si dhe me meshkujt e grupit me DM tip 2, ndërsa u gjet një korelacion pozitiv ($r = 0.479$) me një sinjifikancë ($p < 0.05$) ndërmjet këtyre dy parametrave tek femrat që bënin pjesë në grupin me DM tip2. (tabela 21)

Gjatë nxjerrjes së rezultateve u vu re një korelacion pozitiv i lehtë ndërmjet BMI-së dhe insulinemisë esëll tek personat e grupit me D M tip 2. Tek personat e grupit LADA nuk u vu re ndonjë sinjifikancë në korelacionin ndërmjet këtyre parametrave.

Për të realizuar përlllogaritjen e të dhënave lidhur me korelacionin e insulinemisë esëll dhe BMI, dhe insulinemisë dhe moshës u perdor koficienti i Pearson-it (tabela 21)

Tabela 21: Korelacioni i Insulinemisë esëll me moshën dhe BMI

Variabilet në krahasim	Grupi LADA		Grupi DM tip 2	
	M(20)	F(9)	M(79)	F(41)
Insulinemi esëll me moshën	-0.129	-0.392	0.201	0.479*
Insulinemi esëll me BMI	-0.321	-0.307	0.301	0.301

* $p < 0.05$

3.6 Evidencat imunologjike

Evidencat imunologjike, së bashku si për Diabetin tip 1 ashtu dhe për LADA, vënë në dukje prezencën e autoantikorpave kundër antigeneve qelizore ishullore të pankreasit tek këta pacientë. Në mënyrë specifike, këto antigene përfshijnë GAD65 (65kDa

3.7 Lidhja dhe krahasimi i variabëlve te popullatat në studim

Për të realizuar lidhjet e mundëshme mes dy variableve u përdor korelacioni i Spearman dhe Pearson. Për të analizuar ndryshimet mes variableve të vazhduar u përdor ANOVA One-way.

U konsiderua sinjifikante vlera e $p < 0,05$ dhe me sinjifikancë shumë të lartë $p < 0.001$. Analiza statistikore e të dhënave të grumbulluara u realizua përmes paketës statistikore SPSS10.0 ose GraphPad statistical software

3.7.1 Krahasimi i variabëlve ndërmjet grupeve LADA dhe DM tip2

Përmes testit të Studentit për dy mostra të pavarura u gjet një diferencë statistikisht e rëndësishme mes grupit me anti-GAD pozitiv ose LADA dhe atij anti-GAD negativ ose grupi me DM tip2 lidhur me :

- BMI ($p = 0.040$)
- Perimetrin abdominal ($p = 0.043$)
- C- peptidin ($p = 0.001$)

ku vlerat mesatare më të larta për secilin nga variabellet u hasën në grupin me anti-GAD negative (tabela 23)

Tabela 23: Krahasimi i variabëlve ndërmjet dy grupeve LADA dhe DM tip2

Variable	antiGAD	N	Mesatare	SD	Vlera p
Mosha	poz	29	43.16	3.2	.459
	neg	120	43.69	5.3	
BMI	poz	29	26.07	3.81	.040
	neg	120	29.02	5.1	
P_abdom	poz	29	94.4	7.4	.043
	neg	120	100.06	10.6	
H a1c	poz	29	8.9	.76	.476
	neg	120	7.8	1.08	
Glicemi	poz	29	159.04	25.1	.219
	neg	120	171.00	30.45	
Kol	poz	29	227.01	32.0	.056
	neg	120	211.4	43.0	
Tg	poz	29	160.59	27.0	.639
	neg	120	180.2	35.0	
HDL	poz	29	42.20	10.0	.561
	neg	120	41.69	8	
LDL	poz	29	144.18	43	.632
	neg	120	147.54	5.3	
c-peptid	poz	29	.42	.21	.001
	neg	120	.84	.56	
Insulinemi	poz	29	26.8	15.4	.322
	neg	120	31.15	19.3	
Vjetërsia	poz	29	.57	.25	.744

3.7.2 Lidhja midis anti-GAD dhe faktorëve të tjerë

Nga analiza statistikore, përmes koeficientit të korelacionit të Pearson-it, u vu re një korelacion linear negativ ndërmjet

Ac Anti-GAD dhe BMI (me sinjifikancë të lartë)

Ac Anti-GAD dhe P.abdominal (me sinjifikancë të lartë)

Ac Anti-GAD dhe C-peptidit (me sinjifikancë shumë të lartë) (tabela 24)

Tabela 24: Lidhja midis anti-GAD dhe faktorëve të tjerë

Lidhja mes antiGAD dhe faktorëve të tjerë			
Faktorët	Vlera e r	Vlera p	Nr i rasteve
BMI	-.206	.012	149
P_abdom	-.174	.034	149
Kol	.050	.543	149
Tg	.077	.348	149
Anamneza	-.108	.191	149
c-peptid	.174	.034	149

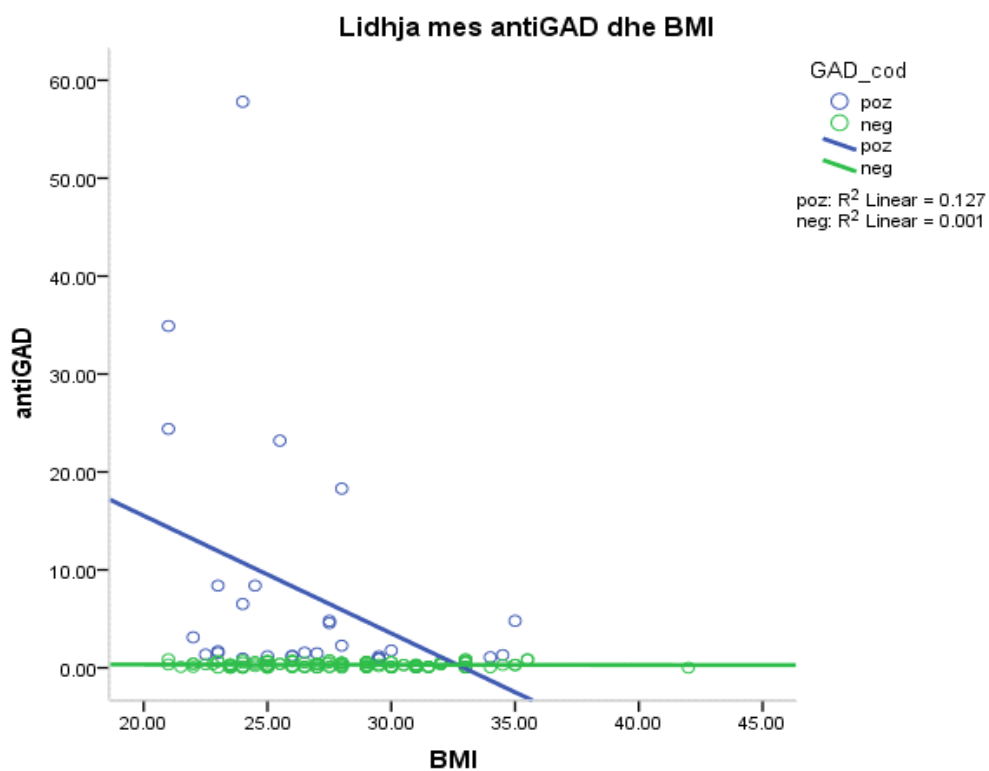


Figura 22: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe BMI

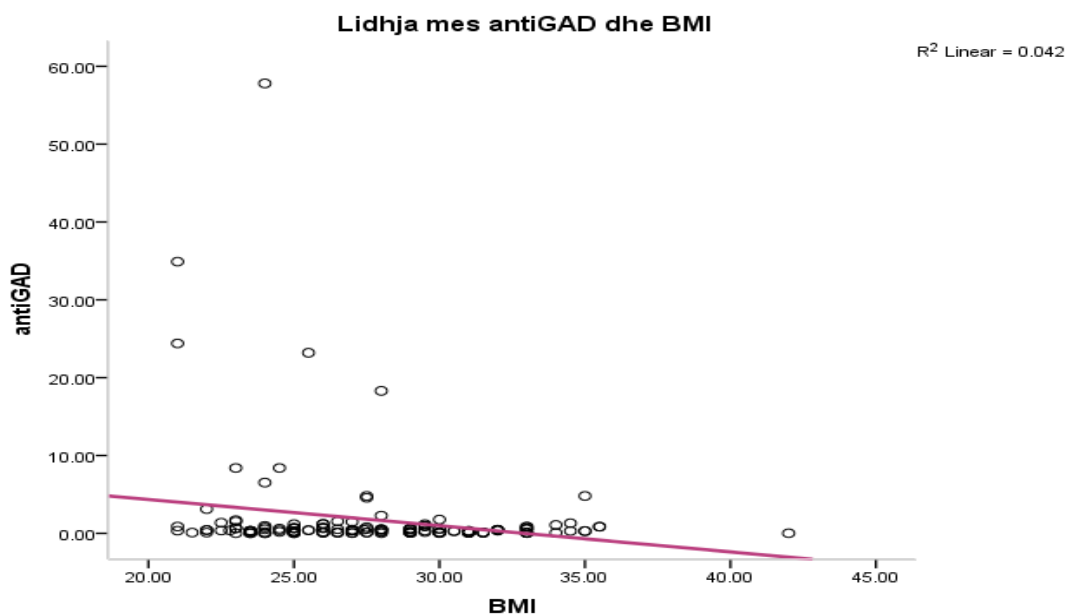


Figura 23: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe BMI

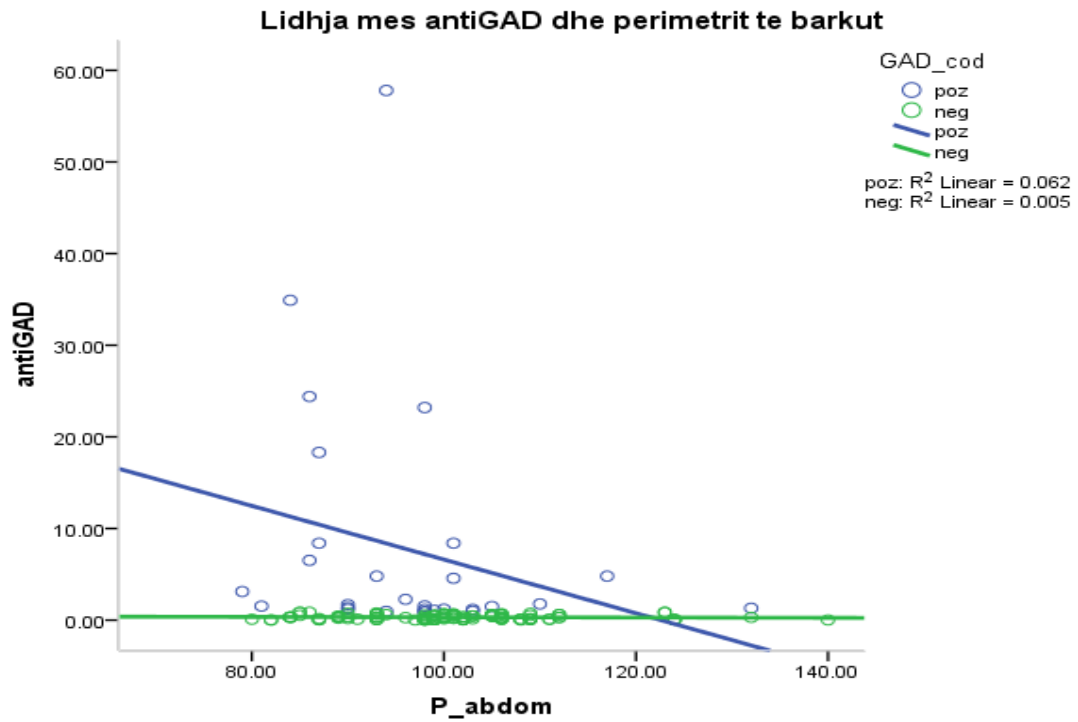


Figura 24: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe Perimetrit abdominal

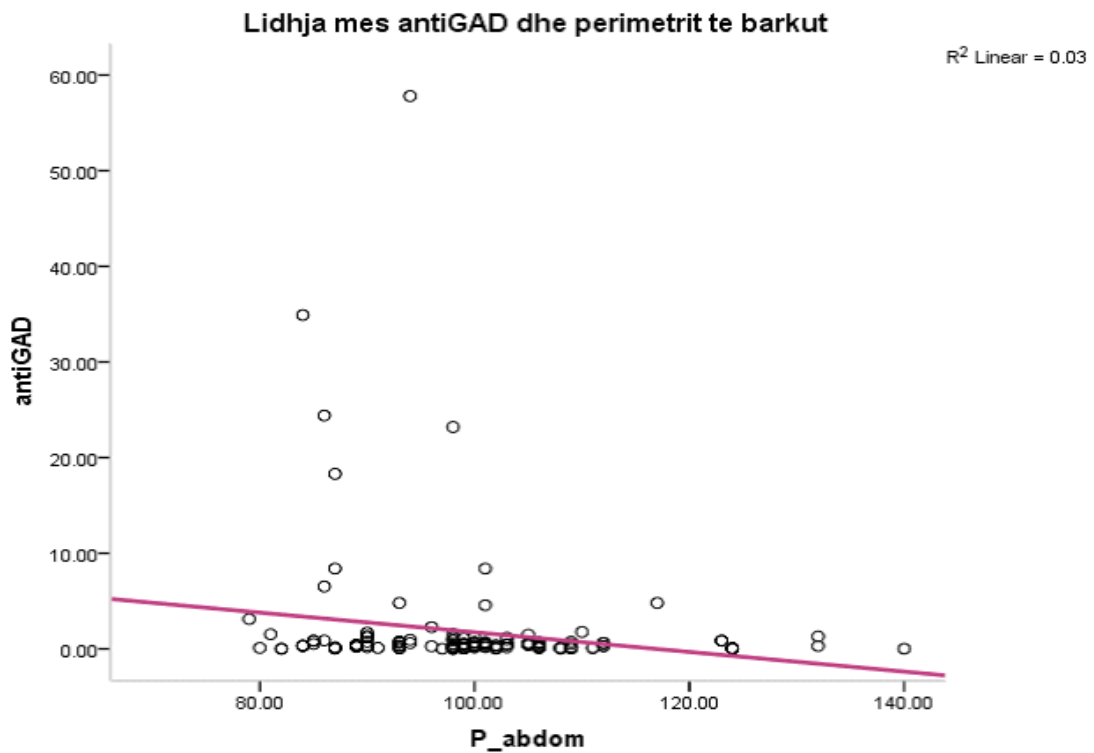


Figura 25: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe Perimetrit Abdominal

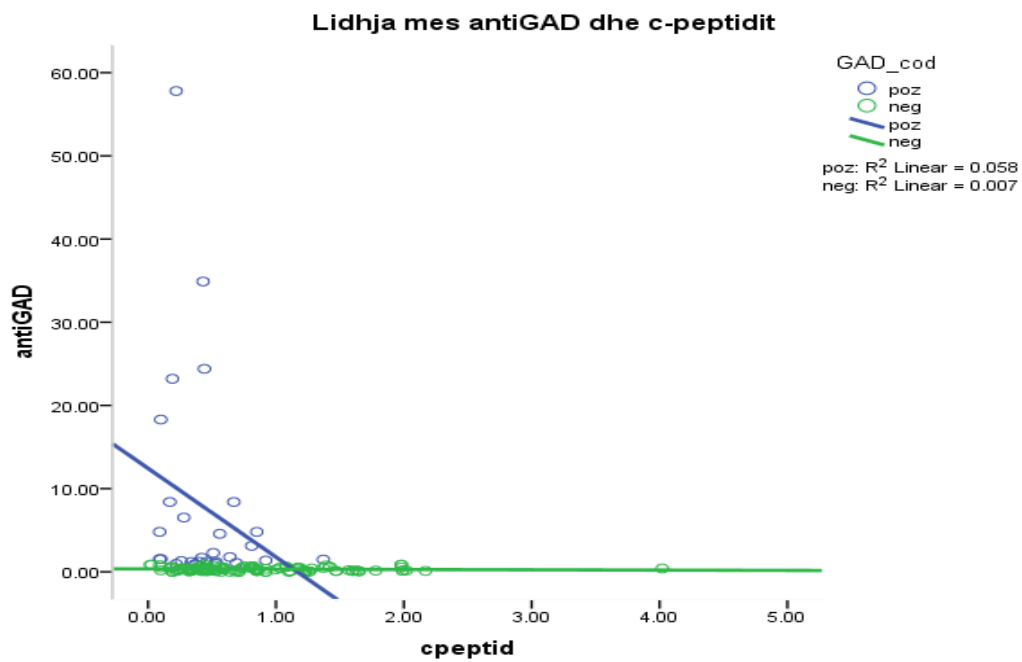


Figura 26: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe C-peptid

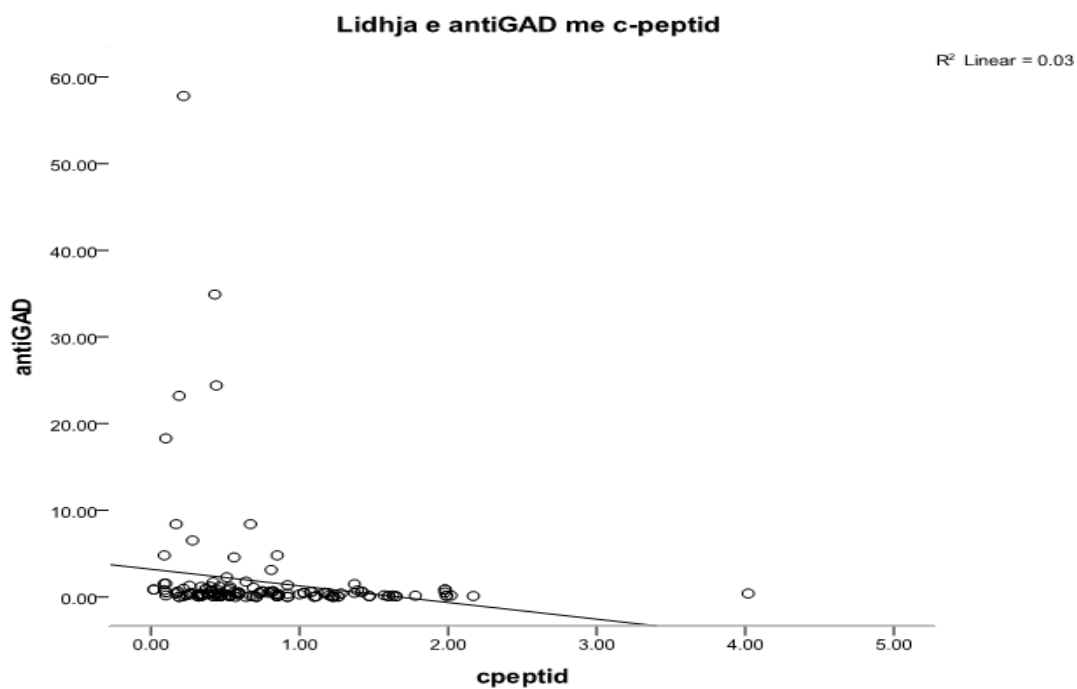


Figura 27: Korelacioni ndërmjet Anti-GAD dhe C-peptid

3.8 Prevalenca e SM në popullatën në studim

Pasi analizuam të gjitha parametrat klinik, imunologjik dhe biokimik të popullatave të marra në studim menduam të studionim dhe prevalencën e Sindromit Metabolik si dhe shpërndarjen e tij në të dy popullatat. Në këtë mënyrë do të konfirmonim dhe njëherë prezencën e tij si një karakteristik e Diabetit Mellitus tip2.

Duke u mbështetur në kriteret e NCEP ATP III për përcaktimin e Sindromit Metabolik (SM), me qëllim përcaktimin e prevalencës së insulinorezistencës dhe të këtij Sindromit Metabolik (SM) tek personat e diagnostikuar me Diabet Mellitus për herë të parë në studim rezultoi se : Nga 149 subjektet e diagnostikuar me Diabet Mellitus , prevalenca e Sindromit Metabolik ishte prezent në 79,86% (119 persona) të kësaj popullate të marrë në studim (tabela 25; figura 28)

Tabela 25: Prevalenca e Sindromit Metabolik tek popullata në studim

Mostra	Nr. i sub. në studim	Me SM	Pa SM
Diabet mellitus	100% (149 sub)	79,86% (119sub)	20,14 % (30 sub)

Shperndarja e SM ne popullaten me diabet

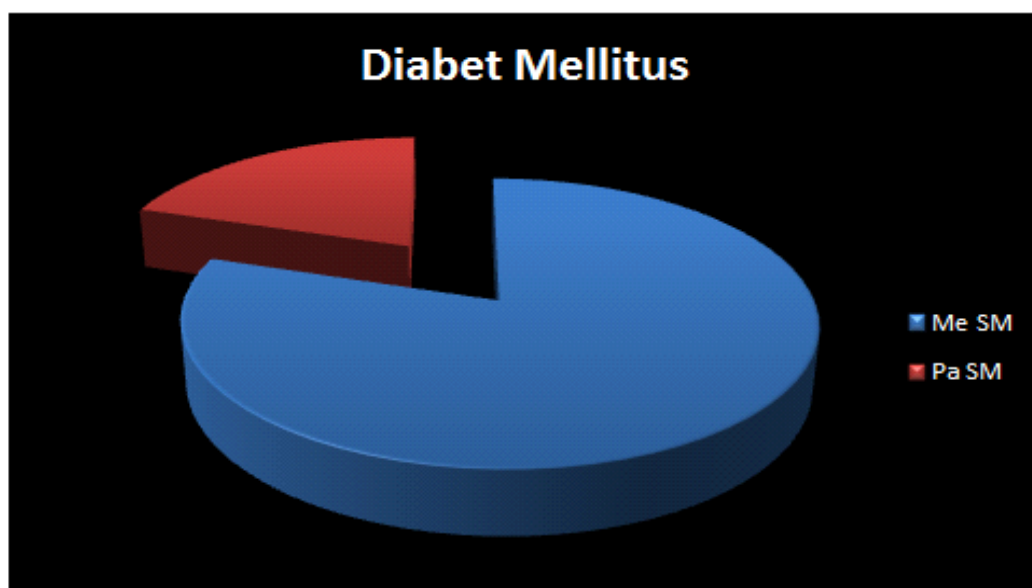


Figura 28: Prevalenca e Sindromit Metabolik tek popullata në studim

3.8.1 SM sipas gjinisë tek popullata në studim

Duke shqyrtuar shpërndarjen e këtij SM sipas seksit rezultoi 82,83% e meshkujve (82meshkuj) dhe 74% e femrave (37 femra) me Diabet Mellitus për herë të parë të marre në studim. (tabela 26, figura 29)

Tabela 26: Sindromi Metabolik sipas gjinisë tek popullata në studim

Mostra	Me sindrom metabolik	Pa sindrom metabolik
LADA & DM tip2 Meshkuj (99 sub)	82,83 % (82 sub)	17,17% (17sub)
LADA & DM tip2 Femra (50 sub)	74 % (37 sub)	26% (13 sub)

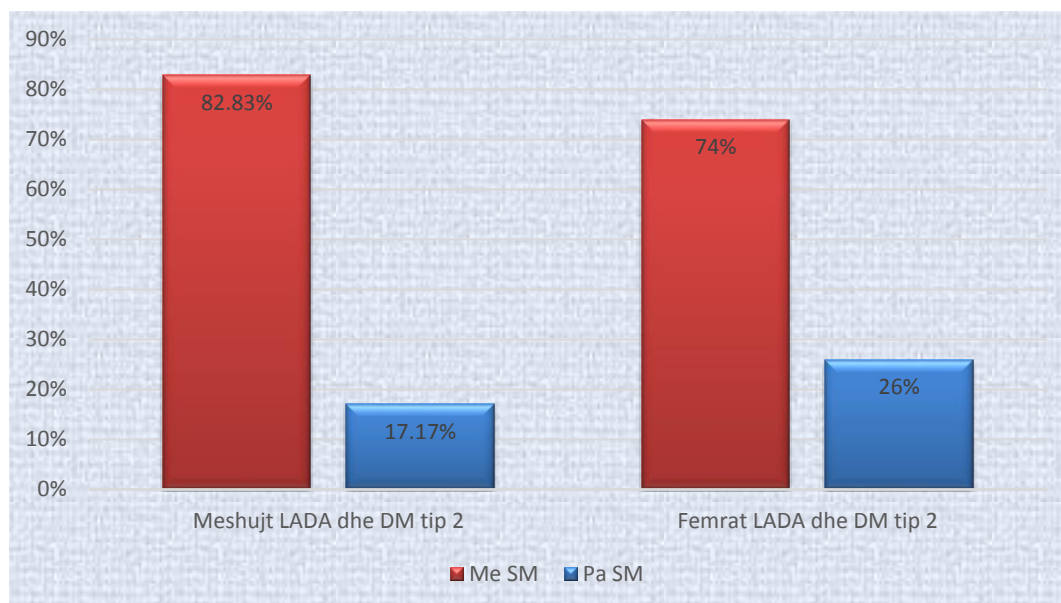


Figura 29: Sindromi Metabolik sipas gjinisë tek popullata në studim

3.8.2 SM brenda grupeve në studim

Shpërndarja e SM sipas grupeve u paraqit: Prevalenca e SM në Grupin LADA prej 29 subjektësh rezultoi në total 44,82 % (13 subjekte të këtij grupi) nga të cilët 37,93 % të kësaj përqindje janë meshkuj (11 subjekte) dhe 6.89% femra (2 subjekte).

Në grupin e dytë, prej 120 personash të diagnostikuar me Diabet Mellitus tip2 prevalenca e SM rezultoi në 88,33 % të kësaj popullate (106 persona), nga të cilët 59,17% rezultuan meshkuj (përkatësisht të 71 meshkujt të këtij grupi), dhe 29,16% (ose 35 subjekte) femra (tabela 27; figura 30).

Tabela 27: Sindromi metabolik brenda grupeve në studim

Mostra	Sindromi Metabolik		
	Meshkuj	Femra	Totali
Grupi LADA (29)	37,93% (11)	6.89 % (2)	44,82 % (13)
Grupi DM tip 2 (120)	59,17% (71)	29,16 % (35)	88,33 % (106)

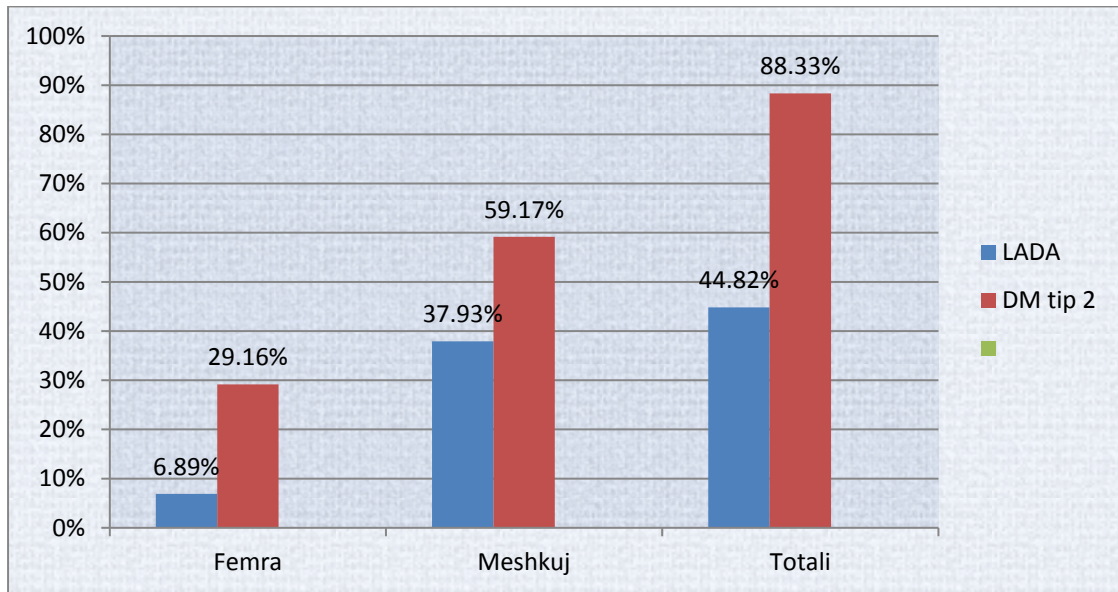


Figura 30: Sindromi metabolik brenda grupeve në studim

3.8.3 SM sipas gjinisë brenda grupeve në studim

Nëse do të vazhdonim analizën e grupeve dhe të analizonim përqindjet e SM brenda për brenda gjinisë do të vihej re se prevalenca e SM te meshkujt e grupit me DM tip 2 rezultoi 89,87% (71 subjekte) ndërsa tek femrat e këtij grupi 85,37% (35 subjekte). Për grupin me LADA këto vlera të SM brenda gjinisë rezultuan në 55% te meshkujt (11 subjekte) dhe 22,22% (2 subjekte) te femrat e këtij grupi. (tabela 28)

Tabela 28: Shpërndarja e Sindromit Metabolik në grupe brenda gjinisë

	Gjinia	SM	Pa SM
Grupi LADA	Meshkuj (20)	55% (11)	45% (9)
	Femra (9)	22,22% (2)	77,78% (7)
Grupi DM tip2	Meshkuj (79)	89,87% (71)	10,13% (8)
	Femra (41)	85,37% (35)	14,63% (6)

KAPITULLI IV

4. DISKUTIME DHE KONKLUSIONE

4.1 Diskutimi i rezultateve

Në praktikën e përditëshme klinike zakonisht ndodh që çdo pacient mbi 40 vjec me shenja dhe egzaminime laboratorike që flasin për Diabet Mellitus të konsiderohet si Diabet i tipit 2. N.q.se matja e C-peptidit (ose insulinemisë) dhe e antikorpeve anti-GAD do të ishin egzaminime rutinë ne mund të diferencojm nëse kishim të bënim me insulino-deficiencë apo insulino-rezistencë duke percaktuar kështu jo vetëm tipin por dhe qëndrimin terapeutik para cdo rasti. Patogjeneza e Diabetit është e komplikuar nga disa probleme të lidhura me metabolizmin dhe në veçanti përkeqësimi i insulin-sekrecionit dhe insulinorezistencës njihet të jenë esenciale në patogjenezën primare të Diabetit tip 2. Por pavarësisht kësaj ekziston dhe një grup pacientësh tek të cilët çelësi fiziopatologjik nuk qëndron në insulinorezistencë (me hiperinsulinizëm) por në uljen e insulinosekretimit si ngjarje fillestare. Tek ky grup pacientësh me fenotipi si DM tip2 por me imunologji të ngjashme me atë të DM tip1u përdor emërtimi i LADA-s (Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Zbulimi i këtij grup popullate në kohë paraqet rëndësi në përcaktimin e saktë të qëndrimit terapeutik që duhet të ndjekim.

Janë kryer shumë studime në botë s.p.sh ai i U.K.Prospective Diabetes Study 12% [13], Action LADA në Europe 9,7% , viti 2010, [14], LADA China study 5,9% [14] etj, të cilat kanë pasur si qëllim jo vetëm përcaktimin e prevalencës së LADA-s në këto vende por dhe evidentimin e karakteristikave fenotipike, biologjike dhe imunologjike të kësaj popullate.

Duke marrë shkas nga të gjitha këto ne vendosëm të realizojmë këtë studim që si qëllim kryesor do të kishte përcaktimin e prevalencës së LADA-s në Shqipëri, tek personat e diagnostikuar si DM tip2, përcaktimin e të dhënave klinike biologjike dhe imunologjike të kësaj popullatë si dhe korelacionet ndërmjet parametrave vlerësues të LADA-s dhe parametrave vlerësues të insulinorezistencës, element kyç në fiziopatologjinë e Diabetit tip2.

Në 149 personat e diagnostikuar si DM prevalenca e DM tip 2 rezultoi e lartë 80.54% kundrejt pacientëve me LADA që përbënin vetëm 19,46% të popullatës të marrë në studim. Të dhënat në botë raportojnë se DM tip2 zë pjesën më të madhe, rreth 80-90% të popullatës diabetike [118]. Sasinë prej 10-20% e zënë pothuajse në mënyrë të barabartë DM tip1 dhe LADA. Gjithashtu raportohet se 20% e popullatës së diagnostikuar si diabet tip 2 i përkasin LADA-s [93]. Kjo e dhënë mund të shpjegojë dhe faktin e prevalencës pak më të lartë të LADA-s në studimin tonë në krahasim me ato të U.K.Prospective Diabetes Study (12%) [13], Action LADA në Europë (9,7%) [14], LADA China Study (5,9%) ku përcaktimi i prevalencës së LADA-s tek këto të

fundit është realizuar në të gjithë popullatën diabetike përfshi dhe atë tip1, ndërsa ky studim është realizuar në popullatën e diagnostikuar për diabet tip2.

Sikurse dihet prevalenca e diabetit ndërmjet meshkujve e femrave varion nga pozita gjeografike, etniciteti, faktorët gjenetikë dhe mjedisor. Në bazë të prevalencës globale meshkujt përbëjnë pjesën më të madhe të popullatës diabetike kundrejt femrave [95]. Këto vlera ndyshojnë në varësi të tipit të diabetit. Gjetja e prevalencës më të lartë të meshkujt e DM tip2 se sa te femrat shkon me këto të dhëna [95, 96]. Në popullatën tonë, LADA rezultoi të jetë më shumë pronë e meshkujve se e femrave, (60,7%) kundrejt (39,3%) me një diferencë të rëndësishme statistikore gjë që sugjeron kërkimin e kësaj patologjie më tepër tek meshkujt.

Duke u munduar për të analizuar këtë rezultat ne vumë re se femrat e diagnostikuara me LADA paraqitnin moshë mesatare më të madhe se meshkujt e të njëjtit grup. Studimet e ndryshme tregojnë se prevalenca e diabetit, e tipeve të tij, është e ndryshme sipas gjinisë në moshë të ndryshme. Kështu Diabeti tip 1 është gjetur të shfaqet më shpesh në grup-moshën 12-24 vjeç me prevalencë thuaj të njëjtë si për meshkujt ashtu dhe për femrat. Të dhëna të shumta janë gjetur dhe për Diabetin tip2 i cili është më i shpeshtë te meshkujt dhe femrat mbi 45 vjeç. Interesante janë gjetjet lidhur me LADA-n. Ky tip gjendet më frekuent te meshkujt e grup-moshës 36-46 vjeç, ndërkohë që duket të prekë më shumë femrat mbi 45 vjeç. Këto gjetje supozojnë se LADA prek , femrat në moshë më të vonë se te meshkujt, duke gjetur shprehje dhe në studimin tonë ku moshë mesatare e femrave me LADA (44,16±1,79) është më e lartë se ajo e meshkujve me LADA(41.11±1,9).

Diferenca josisnjifikative ndërmjet moshës mesatare të të dy grupeve përbën një nga karakteristikat fenotipike të ngjashme të këtyre dy entiteteve , tipeve të diabetit që është shfaqja e sëmundjes në moshe adulte.

Impakti i historisë familjare për diabet tek të sëmurët e diagnostikuar me LADA është shumë më pak i qartë se ai i diabetit tip 1 dhe tip 2 [97]. Studimet e shumta kanë indikuar se LADA ka të njëjtën paraqitje gjenetike si DM tip 1, që përfshinte një frekuencë të rritur të genotipit HLA-DQB1 [18,19]. Nga ana tjetër , rezultatet nga British study tregojnë se 33% e pacientëve me LADA kanë të afërm të tyre me Diabet tip 2 [100].Këto gjetje sugjerojnë që LADA mund të ndaj paraqitje hereditare të të dyjave formave të diabetit, bashkë, si të Diabetit tip 1 dhe atij tip 2 [116].

Mungesa e historisë familjare te pacientët me tip 1 tregon se shkatërrimi i qelizës β në këtë tip diabeti , mund të vijë në sajë të një infeksioni viral ose një mekanizmi autoimun shpërthyes, mekanizëm fizpatologjik i ndryshëm nga ai i Diabetit tip2.

Në studim u vu re se treguesi i trashëgimisë për diabet ishte i lartë në të gjithë popullatën diabetike (55,03% e gjithë popullatës). Brenda dy grupeve me diabet herediteti ishte më i lartë në grupin me DM tip2 59,16% krahasuar me grupin me LADA ku herediteti

u gjet në 37,93% të rasteve. Interesant rezultoi fakti që herediteti për diabet u gjet thuajse tek të gjithë personat me diabet dhe dislipidemi. Kjo shpjegohet jo vetëm me ngarkesën hereditare, por dhe me kulturën ushqimore familjare të përbashkët që ndikon në shfaqjen e diabetit te anetarët e të njëjtës familje.

Prezenca e lartë e historisë familjare në LADA dhe DM tip2 konfirmon dhe një tjetër karakteristike të ngjashme të këtij tipi diabeti me atë të tipit të dytë.

Shumë studime sygjerojnë që pacientët me LADA veshtirë që të kenë histori familjare të diabetit si ata të tipit 2 [115], ndërkohë që disa të tjerë pranojnë prezencën e historisë familjare si një faktor shumë të rëndësishëm në zhvillimin e LADA-s [116]. Interesante për t'u thelluar është edhe fakti përse ky hereditet në popullatën LADA transmetohet në përqindje më të madhe nga babai . Kështu brenda këtij grupi LADA –s, një numër sinjifikant pacientësh (21 %) treguan linjën e trashëgimisë nga babai (hereditet paternal), ndërsa një përqindje shumë e vogël (7%) treguan hereditet maternal (6%). Të gjitha këto ngjashmëri dhe diferenca ndërmjet këtyre tipeve të diabetit kanë bërë që të shikohet mundësia e hapjes së dritareve të reja për eksplorimin në lidhje me hereditetin në popullatën LADA-s.

Gjetjet e vlerave të BMI-së në pacientët me DM tip 2 më të larta me sinjifikancë statistikore në lidhje me vlerat e grupit LADA. Ekzistenca e pjesës më të madhe të pacientëve të këtij grupi, DM tip2, mbipeshë (42.97%) si dhe një përqindje e rëndësishme e këtij grupi obezë (33%) dhe shume obezë ,obezitet BMI >35, (0.008%) konfirmoi që gjetjet tona janë në sinkron me ato të literaturës ekzistuese që thekson se obeziteti është një nga faktorët kryesorë që con në zhvillimin e Diabetit tip2 dhe insulinorezistencës [101].Gjetja e një korelacioni të lehtë pozitiv ndërmjet BMI dhe insulinemisë esëll në grupin me DM tip 2 që paraqet hiperinsulinizëm shkon konform këtyre të dhënave. Gjithashtu vlerat e BMI-së te pacientët me LADA konfirmon natyrën joobeze të këtyre pacientëve [102]. Përqindja jo e lartë e pacientëve obezë me LADA si dhe mungesa e rasteve shumë obezë përjashtojnë përfshirjen e obezitetit dhe insulinorezistencës në zhvillimin e kësaj patologjie. Fakti që 50% e pacientëve me LADA paraqitnin vlera normale të BMI-së që i korespondojnë personave të shëndetshëm sugjerojnë që dëmtimi (shkatërimi) gradual i qelizave-β është i pa aftë për të shkaktuar humbje sinjifikante në peshë.

Pavarësisht nga përcaktimi i shkallës së obezitetit ndërmjet BMI -së, nuk ka të dhëna, studime, të shumta se si korelon ky indeks me insulinorezistencën, pasi si parametër i besueshëm të obezitetit për përcaktimin e insulinorezistencës dhe si kriter i përcaktimit të diagnozës të SM , merret perimetri abdominal. Tashmë u bënë dekada që kur Randle (1963) hodhi i pari idenë që indi dhjamor nuk është vetëm një vend inert depozitimi energjie por mund të konsiderohet si një organ vital me rëndësi në metabolizëm. Një vend shumë të rëndësishëm luan këtu indi dhjamor i vendosur ne ommentum i cili duke derdhur nëpërmjet sistemit portal pjesën më të madhe të TNF-α, një element kyç insulinorezistence, në organizëm nga indi adipoz luan një rol të rëndësishëm në

fispatologjinë e insulinoretencës. Këtu qëndron dhe shpjegimi i faktit që pse persona me BMI më të madhe por me Perimetër abdominal (P.abdom) të vogël mund të jenë më pak insulinorezistent se i kundërti i tyre.

Sikurse dihet elementi kyç në DM tip 2 është insulinorezistenca. Ekzistenca e kësaj të fundit në organizëm karakterizohet nga dislipidemia aterogjenike që ka si shprehje fenotipike këto shfaqje; hipertriglicerideminë, ulje të HDL-kol, rritje të LDL-kol me molekula të vogla. Kjo paraqitje fenotipike karakteristike për Diabetin tip2 u vu re tek pacientët e grupit me DM tip2.

Ndërkohë u evidentua se pacientët e LADA-s paraqisnin vlera më larta të nivelit të kolesterolit se pacientët me DM tip2. Gjetja e këtyre vlerave të larta të kolesterolit në popullatën LADA shpjegon të dhënat e literaturës dhe studime të ndryshme në botë që konfirmojnë për një rrisht të lartë të pacientëve me LADA për evente kardiovaskulare se pacientët me Diabet të tipit 1.

Niveli i lartë i LDL-kol jo gjithmonë është prezent pasi në mbipeshë e insulinorezistencë, në një gjendje hipertrigliceridemie, matja e LDL-kol nuk reflekton në mënyrë të saktë numrin e LDL-ve për arsye se esteret e kolesterolit dhe përmbajta e kolesterolit të lirë është më e ulët për çdo grimcë LDL-je duke krijuar kështu IDL- small dense LDL në nivel të lartë.

Evidencat imunologjike, së bashku si për Diabetin tip 1 ashtu dhe për LADA, vënë në dukje prezencën e autoantikorpave kundër antigeneve qelizore ishullore të pankreasit tek këta pacientë. Në mënyrë specifike, këto antigene përfshijnë GAD6 (65kDa glutamic acid decarboxylase) dhe IA2 (insulinoma –associated). Ndërsa diabeti tip 1 shfaq ekzistencën e rritur të dy këtyre antikorpave, LADA në mënyrë tipike paraqet prodhim dhe vlera të larta të GAD65 antikorpave [94]. Prandaj vlerësimi i GAD-autoantikorpave u përdor nga ne si një markues i rëndësishëm diagnostik për diagnozën e LADA-s. Meqenëse vlerësimi i këtyre autoantikorpave është në test kualitative nivelet e gjetura të GAD-autoantikorpave mbi 0,95UI/mL quhen pozitive dhe zbulojnë diagnozën e LADA-s të këta të sëmurë.

Nëse për të vënë diagnozën e LADA-s do të niseshim vetëm nga përcaktimi i nivelit të C-peptidit dhe insulinemisë atëherë prevalenca e LADA-s në studimin tonë nuk do të rezultonte 19,46% por më i lartë 30%. Ky ndryshim në prevalencë shpjegohet në faktin se kjo perzgjedhje, ku si kriter përdoret vetëm insulinemia esëll ose C-peptidi, përfshin dhe një pjesë të popullatës me DM tip 2 ku hiperinsulinizmi primar kompesator nga rezistenca insulinike është pasuar nga hyposekretimi i insulinës pra nga insulinodeficienca absolute e saj. Hiperinsulinizmi kompesator me hiperinsulineminë fillestare përbën çelësin e fispatologjisë së Diabetit tip 2 që pasohet me një lodhje, dëmtim, të vazhdueshëm të qelizës β , pa praninë e auto-antikorpave qarkulluese.

Gjatë analizës u vu re një diferencë statistikisht e rëndësishme ndërmjet grupeve anti-GAD pozitive (LADA-grup) dhe anti-GAD negative (DM tip2) lidhur me BMI ($p < 0,040$), perimetrin abdominal ($p < 0.43$) dhe me C-peptidin ($p < 0.001$) ku vletat më të larta u hasën në popullatën me diabet tip2, pra anti-GAD negative. Prezenca e Ac anti-GAD të rritura , korelacioni negativ midis tyre dhe C-peptidit [92], BMI-së dhe P.abdominal (ku këto dy të fundit janë elementë të rëndësishëm të fispatologjisë të DM tip2) të gjetura në studimin tonë korelojnë me të dhënat në botë që sugjerojnë se fiopatogjeneza e LADA-s është e ndryshme nga ajo e DM tip2 dhe se çelësi i saj mendohet që qëndron në dëmtimin e qelizës β nga mekanizma autoimmune.

Për të gjitha këto arsye mund të pohojmë se për të konfirmuar ekzistencën e LADA-s kriter themelor është përcaktimi i GAD- autoantikorpëve dhe i niveleve të C-peptidit. Mungesa e GAD- autoantikorpëve tek popullata me DM tip1 në disa raste nuk përjashton natyrën autoimmune të kësaj patologjie por sugjeron matjen e autoantikorpëve të tjera si ICA, IA2 ose tyrosin fosfataza [109,110].

Ndërkohë mungesa e GAD- autoantikorpëve në Diabetin tip 2 implikon natyrën jo autoimmune të kësaj patologjie [107,108].

Në studim ne analizuam të gjithë parametrat vlerësues të SM me ato të LADA-s si dhe korelacionet e tyre. Në përgjithësi në botë është vlerësuar se 75,5 % e pacientëve me Diabet tip2 ose dëmtime të tolerancës së glukozës (IGT) kanë SM. Në studimin Botnia u tregua se 84% e meshkujve dhe 78% e grave me diabet tip 2 paraqesin SM. Për pacientët me prediabet 64% e meshkujve dhe 42% e grave kanë SM krahasuar me ata me tolerancë normale të glukozës ku kjo prevalencë shkon vetëm në 14% të burrave dhe 10% të grave.

Në studimin tonë duke u mbështetur në përcaktimin e SM sipas NCEP ATP III: Prevalenca e SM rezultoi në 79,86 % të popullatës të sapo diagnostikuar me diabet për herë të parë. Gjetja e SM në 88,33% të grupit të klasifikuar si DM tip2 me insulinorezistencë dhe antikorpe Anti-GAD negative tregoi dhe njëherë se insulinorezistenca është çelësi i fispatologjisë së SM dhe Diabetit tip 2. Brenda popullatës të marrë në studim, duke i ndarë sipas gjinisë, në studimin tonë burrat paraqiten bartës të SM më shumë se gratë e të njejtit grup, pra janë më shumë insulinorezistent se gratë, 89,87% e meshkujve kundrejt 85,36% e grave me SM tek grupi me DM tip2, dhe 55% e meshkujve kundrejt 22.22% e grave te grupit LADA. Ky predominim i SM tek meshkujt në studimin tonë mund të jetë dhe rezultat i ekzistencës te faktorëve te riskut më të mëdhenj tek burrat se tek gratë si: dislipidemia, duhani, alkoli, inaktiviteti fizik si dhe prania e HTA me prezente në këtë pjesë të popullatës.

Në varësi të kriterëve të vendosjes së diagnozës prevalenca e sindromit metabolik në Diabetin tip1 ndryshon në studime të ndryshme. Kështu p.sh në studimet e kryera në Amerikë kjo prevalencë shkon nga 8% - 21% [111]. Në Europë, studime të tilla si

FinnDiane Study [112] e çon këtë prevalencë në 39% duke përdorur kriteret e NCEP – ATP . Të dhëna të ngjashme janë dhënë në zonën Mesdhetare ku prevalenca e sindromit metabolik, duke përdorur të njëjtat kritere, shkon në 40,8% [113]. Prevalenca e SM tek pacientët me LADA në botë është përafërsisht 41,9% [114]. Prevalenca, në studimin tonë, e SM tek pacientët me LADA, më e lartë, (44,82%), në krahasim me atë që njihet për Diabetin tip1 përbën një nga shkaqet më të rëndësishme që e bëjnë këtë popullatë më të riskuar nga eventet kardiovaskulare në krahasim me popullatën e diagnostikuar si tip 1. Këtë e konfirmojnë studime të ndryshme ku komponentët e SM kanë një prevalencë më të lartë në pacientët LADA se tek ata tip 1 [22] . Nga ana tjetër korelacioni linear negativ ndërmjet BMI , P. abd dhe C-peptidit (elementë determinues të SM) dhe autoantikorpëve Anti-GAD tregojnë se baza fispatologjike e LADA-s nuk fillon në çrregullimet metabolike por në insulinodeficiencën e insulinës nga shkatërrimi i qelizave të pankreasit.

4.2 Konkluzionet

Popullata LADA përbën një pjesë të rëndësishme të popullatës diabetike.Në studimin tonë kjo prevalencë rezultoi në 19,46% të popullatës diabetike tek adultët. Nga studime të kryera në botë prevalenca e saj është përafërsisht sa ajo e Diabetit tip1 .Karakterizohet nga fillim i sëmundjes në moshën adulte (30-40 vjec), në persona jo obezë, me pergjigje pozitive ndaj fillimit të trajtimit me peroralë duke çuar gradualisht më shpejt se në diabetin tip 2 drejt insulinoterapisë, me nivele të ulura të C-peptidit në gjak dhe nivele të larta të Ac anti-GAD.

Studimi vuri në dukje se përcaktimi i niveleve të C-peptidit dhe Ac anti-GAD janë egzaminimet që rekomandohen për konfirmimin e diagnozës së LADA-s. Analizimi i mëtejshëm i rolit të prezencës të këtyre auto- antikorpëve në LADA ndihmon në kuptimin e fispatologjisë të kësaj sëmundjeje.

Interesant ishte fakti që në studim rezultoi se LADA prekte më shumë meshkujt sesa femrat në popullatën e përzgjedhur. Pacientët LADA të studimit tonë treguan një sinjifikancë të lartë të prezencës së historisë familjare , eksplorimi i mëtejshëm i të cilit mund të na japë të dhëna të reja në rolin e saj si faktor i rëndësishëm riskant në zhvillimin e LADA-s .Gjithashtu studimi i gjenotipit të popullata me LADA do të ishte thelbësore për të kuptuar rolin e gjeneve të ndryshme të përfshira në këtë sëmundje. Studimi vuri në dukje ngjashmeritë dhe diferencat fenotipike, biokimike dhe imunologjike të LADA-s me DM tip2 duke evidentuar rëndësinë e madhe të identifikimit të këtyre rasteve. Së fundi mund të themi që ndërsa disa të dhëna antropologjike mund të jenë të vlefshme për një screening paraprak të pacientëve me LADA në një popullatë diabetike, përcaktimi i niveleve të C-peptidit dhe Ac anti-GAD duhet të konsiderohen si markues konfirmues për diagnozën e LADA-s.

Diagnostikimi i saktë i pacientëve me LADA do të parandalonte keqdiagnostikimin e këtyre subjekteve si Diabet Mellitus tip2 dhe do të ndihmonte në maksimum trajtimin e duhur të këtyre të sëmurëve.

Trajtimi i duhur i të sëmurëve me LADA, fillimi i hershëm i insulinoterapisë do të ruante qelizat- β reziduale, si dhe do të vononte shkatërrimin e këtyre qelizave nga shkatërrimi autoimun i mëtejshëm.

5. REFERENCAT

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464:1293–1300.
2. Molbak AG, Christau B, Marnier B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med*. 1994;11:650–655.
3. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359–362.
4. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908–913.
5. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One*. 2015;10:e0131837
6. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460–1467.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl 1):S5–S10.
8. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. One end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1654–1659.
9. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206–2212.
10. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1326–1332.
11. Howson JM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, ADBW-END Study Group. Todd JA. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*. 2011;60:2645–2653.
12. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes. Action LADA 9. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:1.
13. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:674–686.
14. Maioli M, Pes GM, Delitala G, Puddu L, Falorni A, Tolu F, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid

- decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:541–549.
15. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol*. 2013;50:129–134.
 16. Lee SH, Kwon HS, Yoo SJ, Ahn YB, Yoon KH, Cha BY, et al. Identifying latent autoimmune diabetes in adults in Korea: the role of C-peptide and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;83:e62–e65.
 17. Park Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:975–979.
 18. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30–49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 2005;28:2613–2619.
 19. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, Nystrom L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0–34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia*. 2014;57:1375–1381.
 20. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4:233–241.
 21. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350:1288–1293.
 22. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48:150–157.
 23. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study) *Diabetes Care*. 2002;25:995–1001.
 24. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI, et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004;53:3193–3200.
 25. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:932–938.
 26. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment. Results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care*. 2009;32:245–250.

27. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: a population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2011;34:66–70.
28. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013;62:543–550.
29. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383:1084–1094.
30. Yang Z, Wang K, Li T, Sun W, Li Y, Chang YF, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care*. 1998;21:525–529.
31. Barinas-Mitchell E, Pietropaolo S, Zhang YJ, Henderson T, Trucco M, Kuller LH, et al. Islet cell autoimmunity in a triethnic adult population of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2004;53:1293–1302.
32. Maddaloni E, Pozzilli P. Getting it right for people with LADA. *Diabetes Voice*. 2014;59:31–32.
33. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13–20.
34. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010;33:2062–2064.
35. Haller K, Kisand K, Pisarev H, Salur L, Laisk T, Nemvalts V, et al. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens*. 2007;69:121–127.
36. Van der Auwera BJ, Vandewalle CL, Schuit FC, Winnock F, De Leeuw IH, Van Imschoot S, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. The Belgian Diabetes Registry. *Clin Exp Immunol*. 1997;110:98–103.
37. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018;61:1333–1343.
38. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433–1437.
39. Nistico L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1075–1080.

40. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004;36:337–338.
41. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38:320–323.
42. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889–894.
43. Maddaloni E, Pozzilli P. SMART diabetes: the way to go (Safe and Multifactorial Approach to reduce the Risk for Therapy in diabetes) *Endocrine.* 2014;46:3–5.
44. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10) *Diabetes Care.* 2015;38:652–658.
45. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34:168–173.
46. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, et al. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:262–267.
47. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010;33:104–108
48. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:511–519.
49. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: Action LADA 3. *Diabetes Care.* 2009;32:160–164.
50. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29:446–451.
51. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, Giaccari A, Bosi E, Tiberti C, et al. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in Latent autoimmune diabetes in adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. *Diabetes Care.* 2008;31:534–538.
52. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, Capizzi M, Arpi ML, Tiberti C, et al. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5) *Diabet Med.* 2010;27:701–704

53. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6) *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3759–3765.
54. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, et al. Clinical phenotype and beta-cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:441–447.
55. Achenbach P, Hawa MI, Krause S, Lampasona V, Jerram ST, Williams AJK, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia.* 2018;61:1644–1649.
56. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71) *Diabetologia.* 2005;48:703–708.
57. Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, et al. Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2(256-760) autoantibodies, the only marker of islet autoimmunity that increases by increasing the degree of BMI in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:513–520.
58. Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona V, et al. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia.* 2007;50:2052–2060.
59. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.* 2008;25:1245–1250.
60. Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31:411–420.
61. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:1643–1649.
62. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2005;19:254–258.
63. Balme M, McAllister I, Davis WA, Davis TM. Retinopathy in latent autoimmune diabetes of adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.* 2002;19:602–605.
64. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) *Diabetes Care.* 1999;22:1347–1353.
65. Wang C, Lu J, Lu W, Yu H, Jiang L, Li M, et al. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune

- diabetes of adults (LADA): results from nerve conduction studies. *J Diabetes Complications*. 2015;29:265–269.
66. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care*. 2013;36:3971–3978.
 67. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:208–219.
 68. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum sclerostin and bone turnover in latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1921–1928.
 69. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, De Simone G, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7) *Eur J Endocrinol*. 2014;171:697–704.
 70. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26:832–836.
 71. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:622–626.
 72. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2115–2121.
 73. Argoud GM, Schade DS, Eaton RP. Insulin suppresses its own secretion in vivo. *Diabetes*. 1987;36:959–962.
 74. Jansen A, Rosmalen JG, Homo-Delarche F, Dardenne M, Drexhage HA. Effect of prophylactic insulin treatment on the number of ER-MP23+ macrophages in the pancreas of NOD mice. Is the prevention of diabetes based on beta-cell rest? *J Autoimmun*. 1996;9:341–348.
 75. Fuchtenbusch M, Kredel K, Bonifacio E, Schnell O, Ziegler AG. Exposure to exogenous insulin promotes IgG1 and the T-helper 2-associated IgG4 responses to insulin but not to other islet autoantigens. *Diabetes*. 2000;49:918–925.
 76. Tiittanen M, Huupponen JT, Knip M, Vaarala O. Insulin treatment in patients with type 1 diabetes induces upregulation of regulatory T-cell markers in peripheral blood mononuclear cells stimulated with insulin in vitro. *Diabetes*. 2006;55:3446–3454.
 77. Schloot N, Eisenbarth GS. Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. *Immunol Today*. 1995;16:289–294.
 78. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmer M, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications*. 2005;19:238–246.
 79. Pozzilli P, Guglielmi C. Immunomodulation for the prevention of SPIDDM and LADA. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:90–98.

80. Agardh CD, Lynch KF, Palmer M, Link K, Lernmark A. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomised dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1363–1368.
81. D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, et al. Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:81–88.
82. Foley JE, Bunck MC, Moller-Goede DL, Poelma M, Nijpels G, Eekhoff EM, et al. Beta cell function following 1 year vildagliptin or placebo treatment and after 12 week washout in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2011;54:1985–1991.
83. Tian L, Gao J, Hao J, Zhang Y, Yi H, O'Brien TD, et al. Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Endocrinology*. 2010;151:3049–3060.
84. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E876–E880.
85. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*. 2011;28:1176–1181.
86. Johansen OE, Boehm B, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. Beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind randomized controlled study. *Endocr Rev*. 2012;33(4 Suppl):SUN–LB1.
87. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32:289–296.
88. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1490–1498.
89. Leslie RD, Valeri C. Latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Voice*. 2003;48(4):39–42.
90. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) *Diabetes Care*. 1999;22(8):1347–1353.
91. World Health Organization. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation*. Geneva, Switzerland: WHO; 1999.
92. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22 (supplement 2):B59–B64.

93. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;958:112–116.
94. Clare-Salzler MJ, Tobin AJ, Kaufman DLO. Glutamate decarboxylase: an autoantigen in IDDM. *Diabetes Care*. 1992;15(1):132–135.
95. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047–1053.
96. Basavanagowdappa H, Prabhakar AK, Prasannaraj P, Gurudev KC, Suma V. Study of prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in a rural population. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2005;25(4):98–101.
97. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–2212.
98. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet*. 1997;350(9087):1288–1293
99. Tuomi T, Carlsson Å, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157
100. Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, et al. GAD antibodies in probands and their relatives in a cohort clinically selected for Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):834–838.
101. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29(1):S43–S48.
102. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2007;375(1-2):20–35.
103. Biesenbach G, Auinger M, Clodi M, et al. Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(3):559–565.
104. Panunti B, Jawa AA, Fonseca VA. Mechanisms and therapeutic targets in type 2 diabetes mellitus. *Drug Discovery Today*. 2004;1(2):151–157.
105. American Diabetic Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care*. 2007;30(1)(S4):p. S41.
106. Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, et al. Antibody to the Mr 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. *Journal of Autoimmunity*. 1996;9(1):105–111.
107. Gottsater A, Landin-Olsson M, Lernmark A, Fernlund P, Sundkvist G. Islet cell antibodies are associated with β -cell failure also in obese adult onset diabetic patients. *Acta Diabetologica*. 1994;31(4):226–231.
108. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*. 1992;35(4):389–397
109. Porte D., Jr. Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;40:166–180.

110. Lampeter EF, Homberg M, Quabeck K, et al. Transfer of insulin-dependent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation. *The Lancet*. 1993;341(8855):1243–1244
111. Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12 year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome, and their components and estimated glucose disposal rate: the Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complitations Study experience. *Diabetes Care* 2007; 30:1248-54.
112. Thorm LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (te FinDiane study). *Diabetes Care*.2005; 28:2019-24 Medline
113. The Metascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is e risk indicatorof microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicentr diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006; 29:2701-7
114. Metabolic Syndrome and autoimmune Diabetes: Action LADA3- *Diabetes care* 32(1): 160-4 October 2008
115. Wolfe L. 2006, <http://www.isletsofhope.com>.
116. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3040–3045.
117. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, et al. Factitious hypoglycemia. Diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies. *The New England Journal of Medicine*. 1977;297(19):1029–1032.
118. R. D. Leslie and C. Valeri, “Latent autoimmune diabetes in adults,” *Diabetes Voice*, vol. 48, no. 4, pp. 39–42, 2003.