

ORIGINAL

Perfil clínico y metabólico de pacientes con diabetes tipo LADA atendidos en atención especializada en la comunidad de Madrid



Alfonso Arranz Martín^{a,*}, Edurne Lecumberri Pascual^b, Miguel Ángel Brito Sanfiel^c, Víctor Andía Melero^d, Lia Nattero Chavez^e, Iván Sánchez López^f, Gloria Cánovas Molina^g, Francisco Arrieta Blanco^e, Noemí González Perez del Villar^h y Grupo de Diabetes de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de Madrid (SENDIMAD)[◇]

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^f Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^h Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 27 de mayo de 2016; aceptado el 27 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 19 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Autoinmune;
Latente;
Adulto;
Diabetes autoinmune
latente del adulto

Resumen

Objetivo: Definir las características clínicas de los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), conocer su control metabólico y las complicaciones crónicas asociadas que presentan.

Métodos: Seleccionamos pacientes con DM seguidos en las consultas de endocrinología de hospitales públicos de la Comunidad de Madrid que reunían los siguientes criterios: edad al diagnóstico de DM > 30 años, independencia inicial de insulina durante al menos 6 meses y positividad de anticuerpos antiGAD. Analizamos datos clínicos relativos al diagnóstico de LADA, autoinmunidad asociada, niveles de péptido C, pauta terapéutica, control metabólico y presencia de complicaciones crónicas.

Resultados: Número de pacientes: 193. Mujeres: 56%. Antecedentes familiares de DM: 62%. Edad al diagnóstico de DM: 49 años. Retraso en confirmación LADA: 3,5 años. Tiempo de insulino-independencia: 12 meses. Péptido C basal suero: 0,66 ng/ml (0,22 nmol/l). Pauta de insulina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfonso.arranz@salud.madrid.org (A. Arranz Martín).

◇ Los nombres de los componentes del Grupo de Diabetes de la Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de Madrid (SENDIMAD) están relacionados en el [anexo](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.09.001>

2530-0164/© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

basal-bolus: 76,7%. Dosis total diaria: 35,1 U/día, correspondiente a 0,51 U/kg. Sin fármacos orales asociados: 33,5%. Presencia de otras patologías autoinmunes: 57%. Glucemia en ayunas: 160,5 mg/dl (8,91 mmol/l). HbA1c: 7,7%. IMC: 25,4 kg/m² (sobrepeso: 31,5%; obesidad: 8%). Presión arterial: 128/75. Colesterol HDL: 65 mg/dl (16,9 mmol/l). Colesterol LDL: 96 mg/dl (24,96 mmol/l). Triglicéridos: 89 mg/dl (1,01 mmol/l). Complicaciones crónicas: 28%; microangiopatía: 23,1%; macroangiopatía: 4,9%.

Conclusiones: El reconocimiento de LADA puede retrasarse varios años. La reserva pancreática de insulina de los pacientes es heterogénea y el grado medio de control glucémico deficiente a pesar de utilizar mayoritariamente insulino terapia intensiva. Con frecuencia presentan sobrepeso, aunque tienen un control adecuado de la presión arterial y perfil lipídico y baja incidencia de complicaciones macroangiopáticas.

© 2016 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Diabetes;
Autoimmune;
Latent;
Adult;
Latent autoimmune
diabetes in adults

Clinical and metabolic profile of patients with latent autoimmune diabetes in adults in specialized care in Madrid

Abstract

Objective: To report the clinical characteristics of patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), and to ascertain their metabolic control and associated chronic complications.

Methods: Patients with DM attending specialized medical care in Madrid who met the following criteria: age at diagnosis of DM > 30 years, initial insulin independence for at least 6 months and positive GAD antibodies were enrolled. Clinical profiles, data on LADA diagnosis, associated autoimmunity, C-peptide levels, therapeutic regimen, metabolic control, and presence of chronic complications were analyzed.

Results: Number of patients; 193; 56% females. Family history of DM: 62%. Age at DM diagnosis: 49 years. Delay in confirmation of LADA: 3.5 years. Insulin-independence time: 12 months. Baseline serum C-peptide levels: 0.66 ng/ml. Basal-bolus regimen: 76.7%. Total daily dose: 35.1 U/day, corresponding to 0.51 U/Kg. With no associated oral antidiabetic drugs: 33.5%. Other autoimmune diseases: 57%. Fasting plasma glucose: 160.5 mg/dL. HbA1c: 7.7%. BMI: 25.4 kg/m² (overweight, 31.5%; obesity, 8%). Blood pressure: 128/75. HDL cholesterol: 65 mg/dL. LDL cholesterol: 96 mg/dL. Triglycerides: 89 mg/dL. Known chronic complications: 28%.

Conclusions: Recognition of LADA may be delayed by several years. There is a heterogeneous pancreatic insulin reserve which is negative related to glycemic parameters. Most patients are poorly controlled despite intensive insulin therapy. They often have overweight, but have adequate control of BP and lipid profile and a low incidence of macrovascular complications.

© 2016 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad compleja y heterogénea desde un punto de vista fisiopatológico y desborda con frecuencia los márgenes un tanto rígidos de las categorías contempladas en la clasificación actualmente vigente¹.

La denominada diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma de diabetes autoinmune lentamente progresiva que a menudo no es reconocida como tal y se confunde con otros tipos de DM. Sin embargo, se ha observado positividad para anticuerpos antiisloté (ICA) en más de un 10% de adultos con supuesta DM tipo 2 (DM2)^{2,3}, por lo que LADA supone la forma de diabetes autoinmune más prevalente en el adulto y probablemente también sea la forma más prevalente de diabetes autoinmune en general⁴.

Aunque LADA está indudablemente relacionada con la DM tipo 1 (DM1), su presentación clínica ofrece con frecuencia

rasgos atribuibles a DM2 y se diagnostica y trata erróneamente a menudo durante periodos significativos de tiempo. A ello contribuye el hecho de que los criterios diagnósticos actuales utilizados para identificar esta variante de diabetes son imprecisos y sujetos a controversia.

El objetivo de este trabajo es ayudar a caracterizar desde el punto de vista clínico a los pacientes LADA con seguimiento médico especializado, estudiar su control metabólico y la presencia de complicaciones crónicas relativas a la DM.

Métodos

Se trata de un estudio transversal retrospectivo realizado sobre la base de pacientes con DM atendidos en los servicios de endocrinología pertenecientes a la red pública de la Comunidad de Madrid. La detección de casos se ha llevado a cabo tras una búsqueda sistemática en nuestras agendas

de consultas y bases de datos (sin que ello deba representar el total de la casuística de cada hospital) de pacientes que presentaban los criterios referidos a continuación. El proceso de selección se ha efectuado durante el periodo comprendido entre mayo de 2015 y febrero de 2016, y la base de datos se ha formalizado mediante la recogida de información disponible en las historias clínicas hospitalarias.

Los pacientes incluidos reunían los 3 criterios de LADA propuestos por la *Immunology of Diabetes Society* (IDS)⁵: diagnóstico de diabetes según los criterios establecidos a una edad superior a los 30 años, independencia de insulina durante al menos 6 meses tras el diagnóstico y positividad de anticuerpos frente a la decarboxilasa del ácido glutámico (GADA). Se han excluido los casos de diabetes secundaria, gestacional y asociados a procesos malignos.

Hemos recogido datos de edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de diabetes, fecha de diagnóstico clínico de diabetes y de confirmación de LADA, título de GADA, patologías autoinmunes asociadas o presencia de anticuerpos órganos-específicos, péptido C plasmático basal, pauta y dosis de insulina, otros fármacos antihiper glucemiantes y cardiovasculares asociados, grado de control metabólico glucémico, lipídico y presión arterial, filtrado glomerular estimado, relación albúmina/creatinina urinaria y presencia de complicaciones micro y macroangiopáticas. Los datos bioquímicos e inmunológicos han sido evaluados en los laboratorios de referencia de los respectivos centros hospitalarios.

El estudio estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa GraphPad Prism 6. Los datos con distribución normal se han expresado como media (desviación estándar). En caso contrario se han expresado como mediana (rango). El título de GADA se ha expresado como el cociente del valor absoluto resultante entre el límite superior de la normalidad para cada laboratorio. La asociación o la interdependencia entre dos variables se han calculado mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

En la [tabla 1](#) se recogen las características demográficas e información relativa a la diabetes de nuestros pacientes. Hemos recogido datos de 193 individuos, de los cuales 108 (56%) eran mujeres. Un 38% de los pacientes no tenían antecedentes familiares conocidos de DM, un 37% reflejaban historia familiar de DM2, un 16% de DM1 y en un 8,7% no se aclaraba el tipo de DM.

La edad media al diagnóstico de DM fue de $48,9 \pm 11,2$ años. El diagnóstico de LADA, entendiendo este como la fecha en que se evidenció la positividad de GADA, se efectuó con un retraso de 3,5 años (rango 0-36) tras el diagnóstico clínico de DM.

El título de GADA, expresado como la ratio GADA/límite superior de normalidad, era de $5,4 \pm 2,1$ U/l. No observamos correlación alguna entre el título de GADA, niveles de péptido C ni tiempo de insulino-independencia.

Los pacientes fueron tratados con dieta y fármacos antihiper glucemiantes orales exclusivamente durante una mediana 12 meses (P10: 1; P90: 63).

El IMC era de $25,4 \pm 4,2$ kg/m². El 31,5% de los pacientes presentaban sobrepeso (IMC: 25-29,9), mientras que el 8%

Tabla 1 Características clínicas de la población estudiada

Pacientes, n	193
Mujer/Varón, n (%)	108/85 (56/44)
Antecedentes familiares de DM (%)	
No conocidos	38
DM2	37
DM1	16
No aclarada	9
Edad al diagnóstico de DM, años (DE)	48,9 (11,2)
Retraso en confirmación LADA, años (rango)	3,5 (0-36)
Insulino-independencia, meses (P10-P90)	12 (0-63)
Índice de masa corporal, kg/m* (DE)	25;4 (4,2)
Sobrepeso (IMC 25-30), %	31,5
Obesidad (IMC > 30), %	8
Péptido C plasma, ng/ml (DE)	0,66 (0,8)
Ac antiGAD/límite sup normal, (DE)	5,4 \pm 2,1
Patologías autoinmunes asociadas/positividad de Ac organoespecíficos, %	56,0
Dosis total de insulina diaria, unidades (DE)	35,1 (19,6)
Unidades de insulina/kg peso (DE)	0,51 (0,24)

mostraban obesidad (IMC > 30). No encontramos correlación entre IMC y control glucémico.

La determinación de péptido C plasmático basal de los pacientes se llevó a cabo en diferentes momentos evolutivos de la DM. Los niveles medios fueron de $0,66 \pm 0,8$ ng/ml, aunque observamos una importante heterogeneidad en los valores obtenidos, que guardaban una clara asociación con el tiempo de evolución de la DM, presentando una correlación negativa significativa (rho de Spearman: $-0,52$; $p < 0,0001$). Del conjunto de pacientes, un 27% de ellos presentaban niveles de péptido C $< 0,05$ ng/ml, un 49% tenían niveles entre 0,05 y 1,0 ng/ml, mientras que un 24% mostraban niveles $> 1,0$ ng/ml. La mayoría (70%) de los pacientes de este último subgrupo presentaban una evolución conocida de la diabetes inferior a un año en el momento de la determinación de péptido C.

La pauta de insulina mayoritaria (76,7%) en nuestros pacientes era el régimen basal-bolus, seguido de insulina basal (13,2%), premezclas (4,2%), basal-plus (2,6%) e ISCI (0,5%). Solamente el 2,6% de los pacientes no seguían tratamiento con insulina.

La dosis media de insulina era de $35,1 \pm 19,6$ U/día, que ajustada al peso corporal de los pacientes se correspondía con $0,51 \pm 0,24$ U/kg. Encontramos una correlación positiva y significativa (Coef 2,32; $p < 0,001$) entre dosis total de insulina e IMC ([fig. 1](#)) y una correlación negativa entre dosis total diaria de insulina y niveles de péptido C (rho de Spearman: $-0,33$; $p < 0,01$).

El 66,5% de los pacientes no llevaban fármacos no-insulínicos asociados. El más utilizado fue metformina

Tabla 2 Datos relativos al control metabólico de los pacientes

HbA1c (%)	Glucemia ayunas (mg/dl)	PA (mmHg)	cHDL (mg/dl)	cLDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	eFG (ml/min)	Alb/crea (mg/g)
7,7 ± 1,3	160 ± 57	128/75	65 ± 18	96 ± 27	90 ± 43	80 ± 22	12,9

Alb/crea: ratio albúmina/creatinina en orina; cHDL: colesterol HDL; cLDL: colesterol LDL; eFG: estimación del filtrado glomerular; PA: presión arterial; TG: triglicéridos.

Tabla 3 Complicaciones crónicas y fármacos de esfera cardiovascular

No compl.	Compl. micro	Compl. macro	AntiHTA	Estatinas	Otros hipolipemiantes	AAS
72,0%	23,1%	4,9%	44,4%	55,0%	7,8%	18,3%

AAS: ácido acetilsalicílico; AntiHTA: antihipertensivos; Compl: complicaciones; macro: macroangiopáticas; micro: microangiopáticas.

(25,7%), seguido de IDPP4 (7,3%), GLP1ar (2,2%) y SGLT2 (1,1%). El uso de secretagogos y glitazonas fue muy reducido (0,6%).

El porcentaje de pacientes con otras enfermedades autoinmunes o positividad de Ac organoespecíficos fue del 57,0%. La tiroiditis crónica fue la patología asociada más prevalente (32,9% de los casos). Otros procesos autoinmunes observados fueron gastritis atrófica (3,2%), vitiligo (2,4%), enfermedad de Graves (1,9%), enfermedad de Crohn (1,2%) y enfermedad celiaca (1,2%).

En la **tabla 2** se muestran los datos relativos al control metabólico de los pacientes. La glucemia en ayunas era de 160,5 ± 57,3 mg/dl, y la HbA1c, de 7,7 ± 1,26%. Solo un 31,7% de los pacientes mostraban criterios de adecuado control metabólico (HbA1c ≤ 7,0 en 2 de los últimos 3 controles realizados), un 31,1% tenían niveles de HbA1c comprendidos entre 7,1 y 8,0, un 23,6% entre 8,1 y 9,0 y un 13,4% mostraban valores >9%. Hallamos una correlación negativa significativa (rho de Spearman: -0,40; p < 0,001) entre HbA1c y péptido C (**fig. 1**) y entre glucosa en ayunas y péptido C (rho de Spearman: -0,27; p < 0,01).

En general el control lipídico general fue muy satisfactorio: colesterol HDL 65 ± 18 mg/dl; colesterol LDL 96 ± 27 mg/dl; triglicéridos 89 ± 44 mg/dl. El filtrado glomerular estimado (eFG) fue de 80 ± 22 ml/min y solamente en un 5% de los casos se observaron valores propios de insuficiencia renal (eFG < 60 ml/min). La ratio

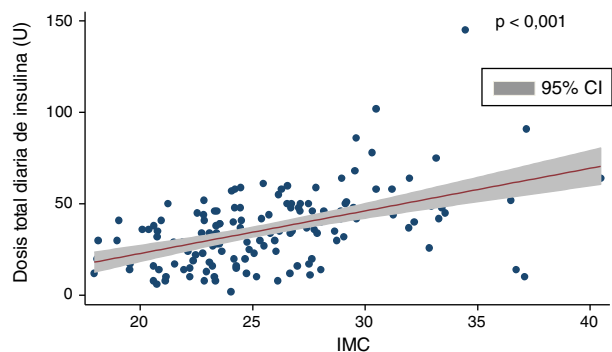


Figura 1 Correlación entre dosis total diaria de insulina e IMC. Se observa una correlación positiva y significativa entre dosis total de insulina e IMC (rho de Spearman: 2,32; p < 0,001).

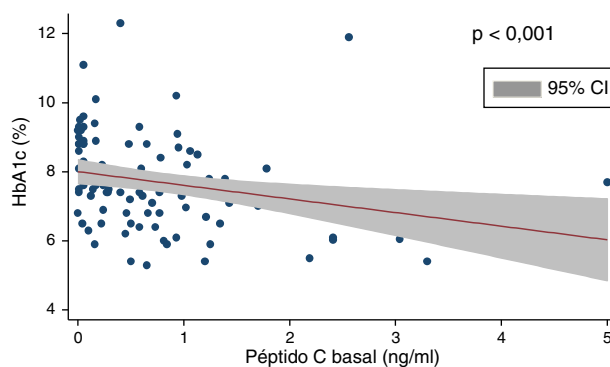


Figura 2 Correlación entre niveles de péptido C y control glucémico (HbA1c). Se observa una correlación negativa significativa (rho de Spearman: -0,40; p < 0,001).

albúmina/creatinina urinaria media fue de 12,9 mg/g. El 7,6% de los pacientes cumplían criterios de microalbuminuria (ratio 30-300 mg/g) y apenas el 0,6% presentaban macroalbuminuria (ratio > 300 mg/g). La cifra media de presión arterial observada fue de 128/75 mmHg.

El 44,4% de los pacientes seguían tratamiento con fármacos antihipertensivos, el 55% con estatinas, el 7,8% con otros hipolipemiantes y el 18,3% con antiagregantes plaquetarios.

Una mayoría de los pacientes (72,0%) no mostraban evidencia clínica de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes (**tabla 3**). Dentro del 28% restante, la mayor parte de las complicaciones observadas (23,1%) eran microangiopáticas: retinopatía no proliferativa 7,2%, retinopatía proliferativa 3,3%, edema macular diabético 1,6%, nefropatía incipiente 6,6%, nefropatía avanzada 1,1%, neuropatía sensitiva 3,3%. Solamente en el 4,9% de los pacientes se detallaba diagnóstico de alguna complicación macroangiopática: cardiopatía isquémica 3,3%, enfermedad arterial periférica 1,6%. No hemos recogido ningún caso de accidente cerebrovascular.

Discusión

En la actualidad LADA se considera un extremo del espectro de las diabetes autoinmunes, aunque no constituye un grupo diferenciado dentro de la clasificación general de diabetes, sino una variante dentro de la categoría de DM1.

La diabetes autoinmune latente ya fue descrita⁴ en 1986 como una forma de DM que se desarrollaba en adultos, sin dependencia de insulina durante un periodo inicial pero con un fracaso precoz a hipoglucemiantes orales, presencia de ICA y otros anticuerpos organoespecíficos frecuentemente asociados. Los pacientes descritos en dicha publicación tenían un menor IMC y menor reserva pancreática de péptido C al compararlos con los adultos diabéticos ICA negativos.

El término LADA se introdujo en 1995⁶ para describir a un subgrupo de pacientes con las características clínicas referidas que presentaba positividad de GADA.

Dada la heterogeneidad fisiopatológica de la diabetes, resulta frecuentemente una simplicidad pretender atribuir de forma exclusiva la categoría de DM1 o DM2 a pacientes que presentan una predisposición genética a ambos tipos de diabetes o que están sujetos a la influencia de factores ambientales que condicionan el desarrollo de resistencia insulínica. De hecho, se ha observado que los pacientes con LADA comparten características genéticas propias de la DM1 clásica^{7,8}, pero con frecuencia también presentan similitudes genéticas con DM2⁹, lo cual sugiere una naturaleza entremezclada en esta forma de diabetes.

El diagnóstico de LADA en la población estudiada en el presente trabajo se ha basado en la positividad de GADA en pacientes en los que se sospechaba clínicamente dicha entidad (diagnóstico en edad adulta, ausencia de cetoacidosis e insulino-independencia inicial, variabilidad glucémica con componente posprandial marcado, etc.). Por tanto, las características de los sujetos no son equiparables a las de los estudios de cribado inmunológico no selectivo realizados en pacientes fenotípicamente DM2.

A este respecto, tal como se ha señalado previamente en nuestro medio¹⁰, no creemos que sea efectivo realizar un cribado generalizado de LADA en la población diabética adulta. No obstante, debería descartarse de forma sistemática cuando un adulto con diabetes no encaja con el estereotipo habitual de DM2.

Nuestros pacientes tienen como grupo un IMC más bajo del esperado para la población DM2, aunque presentan con frecuencia sobrepeso, lo cual concuerda con otros estudios realizados¹¹. Por ello la presencia de un IMC elevado no debe excluir o retrasar el cribado de LADA si coexisten otros factores clínicos de sospecha.

Diversos estudios han observado que los niveles de péptido C plasmático son menores como grupo en los sujetos con LADA en relación con DM2^{12,13}. En nuestro estudio evidenciamos una importante heterogeneidad en la reserva pancreática que además guarda una correlación negativa con el control glucémico. Por ello, si se sospecha clínicamente LADA, la presencia de niveles detectables de péptido C no debe excluir esta entidad hasta obtener los resultados del estudio inmunológico.

No existen actualmente directrices para el tratamiento de LADA, aunque algunos estudios han evidenciado que la administración temprana de insulina o fármacos orales sensibilizadores puede ser beneficiosa para preservar la reserva pancreática a largo plazo, mientras que las sulfonilureas podrían reducir el tiempo de insulino-independencia¹⁴⁻¹⁶. En nuestro trabajo hallamos una correlación negativa entre niveles de péptido C y control glucémico, lo que subraya la importancia de realizar una identificación temprana de LADA

tanto para incrementar el tiempo de insulino-independencia como para mejorar el control metabólico de los pacientes.

Se ha señalado que el título de GADA guarda una relación inversa con la reserva pancreática y podría ser un indicador del riesgo de progresión hacia la dependencia de insulina^{14,17-19}. En nuestro trabajo no hemos encontrado asociación entre los valores de GADA, niveles de péptido C ni tiempo de insulino-independencia, pero debemos reconocer que el nuestro no es un estudio prospectivo y el estudio inmunológico y metabólico no se corresponde con el comienzo clínico sino que se ha demorado con frecuencia hasta varios años.

El presente trabajo tiene otras limitaciones evidentes. Se trata de un estudio observacional basado en la información contenida en las historias clínicas, lo cual está sujeto a defectos o a errores de recogida de datos. El sesgo por omisión, especialmente en la presencia de complicaciones crónicas, podría ser significativo y subestimar su prevalencia, sin tener en cuenta las formas subclínicas. La selección de los pacientes se ha realizado siguiendo los criterios diagnósticos más consensuados⁵, pero somos conscientes de sus limitaciones: el criterio de edad es arbitrario, el tiempo de insulino-independencia es muy médico-dependiente y los niveles de GADA pueden disminuir con el tiempo e incluso negativizarse en casos de larga evolución²⁰. Con menor rigidez de selección el número de casos recogido hubiera aumentado notablemente, pero también habríamos aumentado el número de falsos positivos. Por último, reconocemos que, al tratarse de pacientes atendidos en atención especializada, la población estudiada probablemente no represente fidedignamente el colectivo global de LADA.

A pesar de estas limitaciones, creemos que nuestro trabajo puede ayudar a definir en nuestro medio a los pacientes con LADA para poder identificarlos como tal con prontitud y seleccionar el tratamiento más adecuado, evitando de esta forma años de incomprensión por parte de paciente, de los familiares y del equipo médico.

Como conclusión, señalamos que en la población estudiada el diagnóstico de LADA puede retrasarse hasta varios años. Existe bastante heterogeneidad en la reserva pancreática de insulina de los pacientes, la cual se relaciona negativamente con el tiempo de evolución de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes con LADA resulta con frecuencia complicado, como lo refleja el deficiente control glucémico a pesar del alto grado de cumplimentación de pautas de insulinización completas. Sin embargo, observamos un satisfactorio grado de control de otros objetivos terapéuticos, como presión arterial y perfil lipídico, junto a una baja incidencia de complicaciones macroangiopáticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Miguel Sampedro por su ayuda en el tratamiento estadístico y elaboración de gráficas.

Anexo. Participantes del Grupo de trabajo de diabetes de SENDIMAD (orden alfabético)

Alpañés, Macarena; Andía, Victor; Arranz, Alfonso; Arrieta, Francisco; Brito, Miguel; Calle Alfonso; Canovas, Gloria; del Cañizo, Francisco; Cruces, Eva; Durán, María; García, Elena; Gargallo, Manuel; González, Noemí; González, Olga; Lecumberri, Edurne; Lisbona, Arturo; Maillo, Maria Angeles; Nattero, Lía; Parra, Paola; Sánchez, Iván.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S13–22.
2. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ, Duncan LJP. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet*. 1977;14:1025–7.
3. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4635–44.
4. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237–41.
5. 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;48:2206–12.
6. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*. 1995;18:1050–64.
7. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*. 2007;50:68–73.
8. 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;48:150–7.
9. 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;57:1433–7.
10. Hernández M, Mauricio D. Latent autoimmune diabetes in adults: Are we paying sufficient attention? *Endocrinol Nutr*. 2015;62:1–3.
11. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu LP, Pietropaolo M, Jackson RA. Prediction of type I diabetes in first degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA 512 bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996;45:926–33.
12. Stenström G, Gottsätter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults. Definition, prevalence, β -cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S68–72.
13. Hernández M, Molló 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.
14. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, de Simone G, et al. High GADA titers increases the risk of insulin requirement in LADA patients: A 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol*. 2014;171:697–704.
15. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): Preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:362–9.
16. 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;91:1654–9.
17. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD006165.
18. Molló A, Hernández 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;29:446–51.
19. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2008;31:439–41.
20. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*. 1995;18:1557–65.