

ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA TUỔI PHÁT HIỆN BỆNH VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ KHÁNG GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHÔNG THỪA CÂN, BÉO PHÌ

Trần Thừa Nguyên¹, Hoàng Thị Lan Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa tuổi phát hiện bệnh và tình trạng kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) ở bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 284 bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì tại BVTW Huế tháng 08/2017 đến tháng 8/2019. Tất cả bệnh nhân được tiến hành định lượng kháng thể kháng GAD. Khi nồng độ kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) $\geq 5 \text{ IU/mL}$ được xem là dương tính. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu được tiến hành lấy các thông số về tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao. Tiến hành phỏng vấn để lấy các thông tin về: Tuổi phát hiện ĐTĐ. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 và Medcalc.

Kết quả: Bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì phát hiện bệnh sau 50 tuổi thì tăng nguy cơ tương đối có kháng thể kháng GAD dương tính gấp hơn 2,7 lần. Giá trị điểm cắt của tuổi phát hiện ĐTĐ dự báo nguy cơ có kháng thể kháng GAD dương tính ở BN ĐTĐ không thừa cân, béo phì là 57.

Kết luận: Sau 50 tuổi, bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì cần tầm soát kháng thể kháng GAD.

Từ khóa: kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD), đái tháo đường, không thừa cân- béo phì, tuổi phát hiện bệnh.

ABSTRACT

EVALUATION THE RELATION BETWEEN AGE AT THE TIME OF DIABETES DIAGNOSIS AND GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE (GAD) ANTIBODY IN NON- OVERWEIGHT, OBESE DIABETIC INDIVIDUALS

Tran Thua Nguyen¹, Hoang Thi Lan Huong¹

Objective: Evaluation the relation between age at the time of diabetes diagnosis and glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody in non- overweight, obese diabetic individuals

Method: A cross-sectional study on 284 non overweight- obesity diabetic patients at Hue Central hospital from August, 2017 to August, 2019. All patients were measured autoantibodies glutamic acid decarboxylase (anti-GAD). GAD antibody- positive was determined when autoantibodies to GAD concentration was higher

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 19/9/2019; Ngày phản biện (Revised): 25/9/2019
- Ngày đăng bài (Accepted): 10/10/2019
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thừa Nguyên
- Email: tranthuanguyen23@gmail.com; ĐT: 0903 597 695

than 5 IU/mL. Clinical data (age, sex, weight, height) were obtained. Age at the time of diabetes diagnosis was interviewed. Data were analysed by SPSS version 16.0 and Medcalc software.

Results: The risk of glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody- positive in non- overweight, obese diabetic individuals increased 2.7 time when aged at the time of diabetes diagnosis 50 and older. The cut-off of age at the time of diabetes diagnosis for detecting risk of glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody- positive in non- overweight, obese diabetic individuals was 57.

Conclusion: This study showed non- overweight, obese diabetic individuals should be screened for glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody at aged 50 and older

Key words: autoantibodies glutamic acid decarboxylase (anti-GAD), diabetic individual, non- overweight, obese, age at the time of diabetes diagnosis

“Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp tỉnh được ngân sách nhà nước tỉnh Thừa Thiên Huế đầu tư”. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ này!

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liên đoàn ĐTD Quốc tế đã lên tiếng báo động, nếu vẫn không có biện pháp ngăn chặn tiến triển bệnh một cách có hiệu quả thì đến năm 2040, số người mắc bệnh ĐTD trên toàn thế giới sẽ lên đến 642 triệu người [6].

Tuổi phát hiện bệnh ĐTD cũng là yếu tố tiên đoán có hiện diện của kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD). Chúng tôi nhận thấy độ tuổi được đề nghị là điểm cắt để phát hiện/chẩn đoán ĐTD týp 2 có tự kháng thể dương tính tùy thuộc vào tỷ lệ ĐTD týp 1 trong dân số chung. Đối với chủng tộc da trắng, tỷ lệ ĐTD tự miễn có tự kháng thể dương tính cao hơn các chủng tộc khác, vì vậy, điểm cắt về độ tuổi tầm soát ĐTD týp 2 có tự kháng thể dương tính khuynh hướng thấp hơn. Tỷ lệ ĐTD tự miễn có tự kháng thể dương tính trong dân số Á châu được đánh giá thấp hơn chủng tộc da trắng, do đó, điểm cắt về độ tuổi phát hiện bệnh được đề nghị cao hơn [1].

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa tuổi phát hiện bệnh và tình trạng kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) ở bệnh nhân ĐTD không thừa cân, béo phì.

II. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Những bệnh nhân

đái tháo đường tuổi trên 35, không thừa cân béo phì (BMI < 23 vào thời điểm được chọn vào nghiên cứu) tại khoa Nội Tổng hợp- Lão khoa và khoa Nội Nội tiết- Thần kinh-Hô hấp, BVTW Huế, từ tháng 08/2017 đến tháng 08/2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân đủ các điều kiện sau:

- Đái tháo đường được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết và ĐTD Việt Nam (2016) [6].
- BMI < 23 (thể trọng không thừa cân, béo phì)
- Tuổi phát hiện bệnh ≥ 35 tuổi

Tiêu chuẩn loại trừ:

Không đưa vào nghiên cứu những bệnh nhân ĐTD có kèm theo:

- Tuổi khởi phát bệnh < 35 tuổi
- BMI ≥ 23 .
- Có tiền sử bị ĐTD thai kỳ

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Đây là phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, với cách chọn mẫu thuận tiện.

- Tất cả bệnh nhân đều được tiến hành lấy các thông số về tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao, tuổi phát hiện bệnh.

- Định lượng kháng thể kháng GAD bằng máy phân tích ELISA tại khoa Sinh Hóa, Bệnh viện Trung ương Huế.

Đánh giá mối liên quan giữa tuổi phát hiện bệnh...

Bảng 2.1. Giá trị tham khảo kháng thể kháng GAD*:

Giá trị kháng thể kháng GAD (IU/mL)	Kết quả
<5,0	Âm tính
≥5,0	Dương tính

* Mỗi phòng thí nghiệm nên thiết lập một giá trị tham khảo riêng.

- Tính chỉ số BMI:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{(\text{Chiều cao})^2 (\text{m}^2)}$$

Bảng 2.2: Phân loại BMI theo chỉ số cơ thể (BMI) của WHO 2000, áp dụng cho Châu Á [6]

Xếp loại	BMI
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5- 22,9
Thừa cân	23- 24,9
Béo phì độ 1	25-29,9
Béo phì độ 2	≥ 30

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0 và Medcalc

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. So sánh về tuổi phát hiện bệnh giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có kháng thể kháng GAD dương tính và âm tính

Tiêu chí	Tình trạng kháng thể kháng GAD		p
	Âm tính (n=262)	Dương tính (n=22)	
Tuổi phát hiện ĐTĐ (năm)	59,84±12,85	52,45±14,07	<0,05

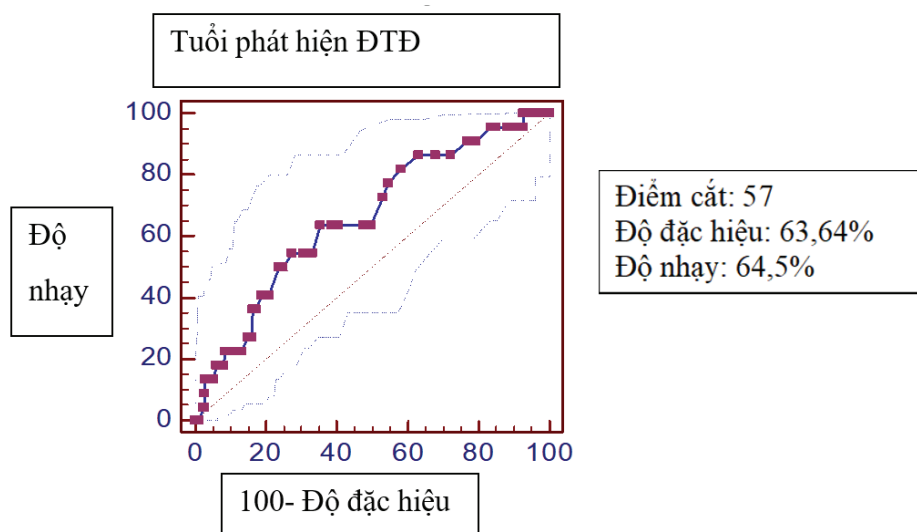
Tuổi phát hiện ĐTĐ trung bình ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng GAD dương tính cao hơn so với nhóm âm tính: 59,84±12,85 (tuổi) so với 52,45±14,07 (tuổi), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 3.2. Tỷ số chênh kháng thể kháng GAD dương tính với tuổi phát hiện ĐTĐ dưới 50 tuổi

Tiêu chí			Tình trạng kháng thể kháng GAD		p	OR (95%CI OR)
			Âm tính (n=262)	Dương tính (n=22)		
Tuổi phát hiện ĐTĐ	< 50 tuổi (n=53)	n	45	8	<0,05	Tham chiếu = 1
		%	84,91	15,09		
	≥ 50 tuổi (n=231)	n	217	14		2,7556 (1,0915- 6,9568)
		%	93,94	6,06		

Ở nhóm bệnh nhân phát hiện ĐTĐ dưới 50 tuổi, tỷ lệ có kháng thể kháng GAD dương tính là 15,09%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì phát hiện ĐTĐ ≥ 50 tuổi thì tăng nguy cơ tương đối có kháng thể kháng GAD dương tính gấp hơn 2,7 lần.



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC của tuổi phát hiện ĐTĐ dự báo nguy cơ có KT kháng GAD dương tính ở BN ĐTĐ không thừa cân, béo phì

Khi giá trị tuổi phát hiện ĐTĐ > 57 thì sẽ có nguy cơ có KT kháng GAD dương tính với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,66 (khoảng tin cậy 95%: 0,602 – 0,715); độ nhạy 64,5% và độ đặc hiệu 63,64%; $p < 0,01$

Bảng 3.3. So sánh về thời gian phát hiện bệnh giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có kháng thể kháng GAD dương tính và âm tính

Tiêu chí	Tình trạng kháng thể kháng GAD		p
	Âm tính (n=262)	Dương tính (n=22)	
Thời gian phát hiện ĐTĐ (năm)	7,11±6,04	8,05±6,86	>0,05

Thời gian phát hiện ĐTĐ ở nhóm có kháng thể kháng GAD dương tính lớn hơn ở nhóm âm tính, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi phát hiện bệnh ĐTĐ cũng là yếu tố tiên đoán có hiện diện của kháng thể kháng GAD. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.1), tuổi phát hiện ĐTĐ trung bình ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng GAD dương tính ($52,45 \pm 14,07$) thấp hơn nhóm bệnh nhân kháng thể kháng GAD âm tính ($59,84 \pm 12,85$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Trần Quang Khánh [10], tuổi phát hiện ĐTĐ trung bình ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng GAD dương tính ($51,6 \pm 12,6$) cao hơn nhóm bệnh nhân kháng thể kháng GAD âm tính ($51,2 \pm 11,4$), sự khác biệt không có ý

nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Tuổi phát hiện bệnh ĐTĐ ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng GAD dương tính sớm hơn nhóm âm tính là 7,39 năm. Kết quả này lớn hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Mai [11]: bệnh nhân có kháng thể kháng GAD dương tính khởi phát bệnh sớm hơn so với nhóm âm tính là 4,04 năm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, nghiên cứu của Trần Quang Khánh ghi nhận sự khác biệt về tuổi phát hiện bệnh giữa hai nhóm là không đáng kể và không có ý nghĩa thống kê [10].

Chưa có sự đồng thuận về độ tuổi cần tầm soát tự

kháng thể trong dân số bệnh nhân ĐTĐ. Zimmet đề nghị độ tuổi có thể phát hiện ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính là 25 [17].

Nhiều tác giả khác đã đề nghị điểm cắt về độ tuổi phát hiện ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính là trên 35 tuổi vì có sự trùng lặp với phát hiện ĐTĐ typ 1 kinh điển trong độ tuổi 25- 35 [8]. Hiệp hội Miễn dịch học trong ĐTĐ (the Immunology of Diabetes Society) đã ước tính điểm cắt tối thiểu về độ tuổi phát hiện ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính dao động trong khoảng 25- 40 tuổi và đề nghị 30 là độ tuổi trung bình trong phát hiện ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính [12].

Ngược lại, trên chủng tộc Á châu, Zhou ghi nhận tuổi phát hiện bệnh ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính ở Trung Quốc là dưới 40 để tránh sự trùng lặp với chẩn đoán ĐTĐ typ 2 kinh điển [16]. Tương tự, Tan và Thai ghi nhận rằng bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính ở Singapore thường được phát hiện trong độ tuổi 40 [13]. Kobayashi đưa ra độ tuổi phát hiện bệnh ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính trong dân số ĐTĐ Nhật Bản là trên 40 [9].

Chúng tôi nhận thấy độ tuổi được đề nghị là điểm cắt để phát hiện/chẩn đoán ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính tùy thuộc vào tỷ lệ ĐTĐ typ 1 trong dân số chung. Đối với chủng tộc da trắng, tỷ lệ ĐTĐ tự miễn có tự kháng thể dương tính cao hơn các chủng tộc khác, vì vậy, điểm cắt về độ tuổi tầm soát ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính khuyến hướng thấp hơn. Tỷ lệ ĐTĐ tự miễn có tự kháng thể dương tính trong dân số Á châu được đánh giá thấp hơn chủng tộc da trắng, do đó, điểm cắt về độ tuổi được đề nghị cao hơn.

Theo kết quả bảng 3.2, ở nhóm bệnh nhân phát hiện ĐTĐ dưới 50 tuổi, tỷ lệ có kháng thể kháng GAD dương tính là 15,09%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì phát hiện ĐTĐ ≥ 50 tuổi thì tăng nguy cơ tương đối có kháng thể kháng GAD dương tính gấp hơn 2,7 lần. Như vậy, những đối tượng này không

loại trừ khả năng sẽ trở thành phụ thuộc insulin trong tương lai.

Theo biểu đồ 3.1, khi sử dụng đường cong ROC để đưa ra giá trị điểm cắt của tuổi phát hiện ĐTĐ dự báo nguy cơ có KT kháng GAD dương tính ở BN ĐTĐ không thừa cân, béo phì của chúng tôi là 57 với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,66 (khoảng tin cậy 95%: 0,602 – 0,715); độ nhạy 64,5% và độ đặc hiệu 63,64%; $p<0,01$

Kết quả của chúng tôi cao hơn các tác giả khác, bên cạnh đó, còn nhiều bàn cãi về mối liên hệ giữa tỷ lệ tự kháng thể dương tính ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 và các độ tuổi phát hiện bệnh:

- Tác giả Furlanos S. và cộng sự: nghiên cứu tiến cứu tại Melbourne, Úc, khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kháng thể kháng GAD dương tính và âm tính, Furlanos đã ghi nhận độ tuổi phát hiện bệnh ĐTĐ typ 2 có kháng thể kháng GAD dương tính là dưới 50 tuổi và sự khác biệt này có ý nghĩa so với ĐTĐ typ 2 có kháng thể kháng GAD âm tính. Đây là yếu tố tiên đoán có sự hiện diện của kháng thể kháng GAD [4].

- Tác giả Trần Quang Khánh [10] sử dụng điểm cắt để tầm soát tự kháng thể là trên 25 tuổi do chưa biết được tỷ lệ ĐTĐ tự miễn có tự kháng thể dương tính trong dân số Việt Nam. Tác giả cũng không ghi nhận sự khác biệt về độ tuổi, tuổi chẩn đoán và thời gian mắc bệnh trung bình giữa nhóm bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính và âm tính.

Tại Phần Lan, nhóm dân số ĐTĐ typ 2 có độ tuổi chẩn đoán dưới 45 tuổi có tỷ lệ kháng thể kháng GAD dương tính cao hơn nhóm dân số được chẩn đoán sau 45 tuổi một cách có ý nghĩa trong nghiên cứu cắt ngang của Toumi [14].

- Carlson lại cho rằng tuổi trên 60 là yếu tố nguy cơ quan trọng cho cả ĐTĐ typ 2 lẫn ĐTĐ typ 2 có tự kháng thể dương tính [2].

- Arikan cho rằng những bệnh nhân ĐTĐ typ 2 Thổ Nhĩ Kỳ có kháng thể kháng GAD dương tính được chẩn đoán ở độ tuổi trẻ hơn nhóm bệnh nhân kháng thể kháng GAD âm tính một cách đáng kể

(45,1 tuổi so với 50,8 tuổi) [1].

- Nghiên cứu UKPDS 25 nhận xét rằng, có mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ tự kháng thể dương tính và độ tuổi phát hiện bệnh. Tỷ lệ kháng thể kháng GAD dương tính giảm dần khi bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ ở độ tuổi càng cao [15].

- Nghiên cứu UKPDS 70 nhận thấy, những bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tự kháng thể dương tính thường trẻ hơn nhóm bệnh nhân kháng thể kháng GAD âm tính khoảng 4 tuổi [3].

Ngược lại, Zinman nhận xét không có sự khác biệt về tỷ lệ kháng thể kháng GAD dương tính giữa các độ tuổi dựa trên các dữ liệu từ nghiên cứu ADOPT [18].

Tại Á châu, nghiên cứu của Ishii trên dân số ĐTĐ Nhật Bản đã cho thấy những bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tự kháng thể dương tính có hiệu giá kháng thể kháng GAD cao thường lớn tuổi hơn những bệnh

nhân ĐTĐ týp 2 có tự kháng thể dương tính có hiệu giá kháng thể kháng GAD trung bình hoặc thấp [7].

Trong khi đó, Hamaguchi không ghi nhận sự khác biệt về độ tuổi chẩn đoán giữa nhóm bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có tự kháng thể dương tính và âm tính [49]. Wang ghi nhận rằng, tỷ lệ tự kháng thể âm tính sẽ tăng dần khi bệnh nhân ĐTĐ týp 2 được chẩn đoán ở độ tuổi càng cao [5].

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 284 bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì, chúng tôi có một số nhận xét: Bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì phát hiện ĐTĐ sau 50 tuổi thì tăng nguy cơ tương đối có kháng thể kháng GAD dương tính gấp hơn 2,7 lần. Giá trị điểm cắt của tuổi phát hiện ĐTĐ dự báo nguy cơ có kháng thể kháng GAD dương tính ở BN ĐTĐ không thừa cân, béo phì là 57.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arian E., Sabuncu T., et al. (2005), "The clinical characteristic of latent autoimmune diabetes mellitus in adults and its relation with chronic complication in metabolically poor controlled Turkish patients with type 2 diabetes mellitus", *J Diabetes Complication*, 19(5), pp. 254- 258.
2. Carlson S., Midthjell K., et al. (2007), "Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes mellitus in adults: results from the Nord-Trøndelag health study", *Diabetologia*, 50, pp. 55- 58.
3. Davis T.M.E., Zimmet P., et al. (2000), "Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70)", *Diabetologia*, 43(4), pp. 695- 702.
4. Furlan S., C. Perry, M.S. Stein, J. Stankovich, L.C. Harrison, P.G. Colman (2006), "Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults", *Diabetes Care*, 29, pp. 970-975.
5. Hamaguchi K., Kimura A., et al. (2004), "Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 66, pp. 163-171
6. Hội Nội tiết & Đái tháo đường Việt Nam (2016), *Khuyến cáo về bệnh nội tiết và chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Ishii M., Hasegawa G., et al. (2005), "Clinical and genetic characteristic of diabetic patients with high-titer (>10 000U/ml) of antibodies to glutamic acid decarboxylase", *Immunol Lett*, 99(2), pp. 180- 185.
8. Karvonen M., Kajander M.V., et al (2000), "Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide", *Diabetes Care*, 23, pp. 1516- 1526.
9. Kobayashi T., Tanaka S., et al. (2006), "Immunopathological and genetic features in slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes mellitus in adults", *Ann N Y Acad Sci*, 1079, pp. 60- 66.

10. Trần Quang Khánh (2010), *Tỷ lệ kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase và kháng tiểu đảo tụy trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2*, Luận án Tiến sĩ Y học, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
11. Nguyễn Thị Thu Mai (2010), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, kháng thể kháng GAD và điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường có BMI < 23*, Luận văn Thạc sĩ Y học, trường Đại học Y Dược Huế.
12. Pihoker C., Gilliam L.K., et al (2005), "Autoantibodies in diabetes", *Diabetes*, 54, pp. 52- 60.
13. Thai A.C., Ng W.Y., et al. (1997), "Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM", *Diabetologia*, 40, pp. 1425- 1430.
14. Toumi T., Carlson A., et al. (1999), "Clinical and genetic characteristic of type 2 diabetes with and without GAD antibodies", *Diabetes*, 48(1), pp. 150- 157.
15. Turner C., Stratton I., et al. (1997), "Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 25)", *Lancet*, 350(9087), pp. 1288- 1293.
16. Zhou Z., Ouyang L., et al., (1999), "Diagnostic role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in latent autoimmune diabetes mellitus in adults", *Chin Med J (Engl)*, 112, pp. 554- 557.
17. Zimmet P.Z., Tuomi T. et al (1994), "Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency", *Diabet Med*, 11(3), pp. 299- 303.
18. Zinman B., Kahn S.E., et al. (2004), "Phenotypic characteristic of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe", *Diabetes*, 53(12), pp. 3193- 3120.