

Małgorzata Szlachowska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Cukrzyca typu LADA — definicja, diagnostyka i leczenie

Diabetes of type LADA — definition, diagnosis and treatment

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu LADA to rodzaj cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym występujący u osób dorosłych. Od typowej cukrzycy typu 1 odróżnia ją przede wszystkim wolniejszy przebieg procesu autoimmunologicznej destrukcji komórek beta trzustki. Dlatego też, w momencie rozpoznania LADA, zachowana jest częściowa sekrecja komórek beta. Zgodnie z zaleceniami *Immunology of Diabetes Society* kryteriami niezbędnymi do rozpoznania cukrzycy typu LADA jest wiek powyżej 35 lat, obecność przynajmniej 1 z 4 autoprzeciwciał i brak konieczności leczenia insuliną przez 6 miesięcy od rozpoznania. Bardzo przydatne jest także oznaczenie stężeń peptydu C w dożylnym teście z glukagonem. Opinie na temat terapii cukrzycy typu LADA są nieco rozbieżne. Niektórzy uważają, że insulinoterapię należy włączyć w momencie rozpoznania, a inni, że dopiero w przypadku braku skuteczności doustnych leków hipoglikemizujących. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 145–151)

Słowa kluczowe: LADA, cukrzyca, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

LADA is a form of autoimmune-mediated diabetes in adults. The progression of beta-cell failure is slower than in childhood type 1 diabetes.

Patients with LADA present with more preserved beta-cell function than those with classic type 1 diabetes. The diagnosis of LADA according to Immunology Diabetes Society is based on three features: age over 35 years, the presence at least one of four circulating autoantibodies to pancreatic islet cell antigens and lack of requirement for insulin at least 6 months after diagnosis. The level of C-peptide secretion after stimulation with intravenous glucose helped to diagnosis. There are different opinions in relation to treatment of LADA. Some studies suggest, that insulin treatment is indicated at time of diagnosis LADA, some of them — when patients upon failure of oral hypoglycemic treatment. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 145–151)

Key words: LADA, diabetes mellitus, diagnosis, treatment

Wstęp

Z piśmiennictwa wynika, że 60% przypadków cukrzycy typu 1 rozpoznaje się po 20. roku życia [1, 2]. Natomiast u 5–9% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 występują przeciwciała anty-GAD (*glutamic acid decarboxylase*) [3], a u 10–33% obserwuje się cechy autoimmunologicznego nacieku komórek beta wysp trzustkowych [4]. Piętnaście procent pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 stanowią osoby dorosłe, szczupłe, najczęściej w wieku 30–50 lat, z hipoinsulinemią [5]. Szczyt zachorowań na cukrzycę typu 1 występuje w wieku pokwitania i ponownie u osób około 40. roku życia [6]. Zdaniem Nerupa i wsp. cukrzyca typu 1 występuje z podobną częstością przed i po 20. roku życia [7].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Małgorzata Szlachowska
Klinika Endokrynologii Diabetologii i Chorób Wewnętrznych UM
ul. Marii Curie-Skłodowskiej 24A, 15–276 Białystok
tel./faks: (085) 74 47 611
e-mail: mszelachowska@poczta.onet.pl
Diabetologia Praktyczna 2008; tom 9, 3, 145–151
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 03.09.2008 Przyjęto do druku: 23.09.2008

Wiadomo, że typ 1 cukrzycy to przewlekła autoimmunologiczna choroba spowodowana stopniowym niszczeniem komórek wysp trzustkowych u osób genetycznie do tego predysponowanych [8]. Typową jej postać cechuje nagły początek z koniecznością insulinoterapii, wskutek bezwzględnego niedoboru insuliny, do którego doprowadził agresywny proces autoimmunologiczny [9].

Definicja cukrzycy typu LADA

Zgodnie z klasyfikacją *European Diabetes Policy Group* (EDPG) z 1999 roku wolno postępujący proces autoimmunologiczny prowadzi do późno ujawniającej się cukrzycy typu 1 (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*). Ten podtyp cukrzycy jest nazywany między innymi: fenotypową cukrzycą typu 2 z obecnością przeciwciał, cukrzycą typu 1,5, cukrzycą typu 2 z obecnymi przeciwciałami, wolno rozwijającą się cukrzycą typu 1, cukrzycą młodych występującą u osób dorosłych, postępującą insulinozależną cukrzycą, „LADY-like” — autoimmunologiczną cukrzycą nieleczoną insuliną, fenotypową cukrzycą typu 2 z obecnością przeciwciał i z otyłością, a także autoimmunologiczną cukrzycą u dorosłych (ADA, *autoimmune diabetes in adults*) [10]. Jedną z teorii tłumaczących te różnice podkreśla znaczenie genetycznej predyspozycji decydującej o autoimmunogenności komórek beta wysp trzustkowych [11]. Stopień zniszczenia wysp trzustkowych oraz czas, w jakim do niego dochodzi, decydują o obrazie klinicznym choroby. Przyjmuje się, że u dorosłych osób z populacji europejskiej cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym występuje najczęściej między 30. a 50. rokiem życia. Fenotypowo może objawiać się zarówno jako cukrzyca typu 1, jak i typu 2 [12]. Prawdopodobnie problem ten dotyczy znacznie większej grupy pacjentów niż dotychczas uważano [12]. Według niektórych autorów 5–10% cukrzycy rozpoznanej po 35. roku życia jako cukrzyca typu 2 stanowi typ LADA [12]. Te spostrzeżenia potwierdziły wyniki badania *United Kingdom Prospective Study* (UKPDS) [13].

Po raz pierwszy definicję cukrzycy typu LADA podali Tuomi i wsp. w 1999 roku. Zdaniem autorów jest to cukrzyca rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia, niewymagająca leczenia insuliną w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania, z towarzyszącą obecnością w surowicy przeciwciał anty-GAD i/lub ICA (*islet cell antibodies*) [14]. Nieco rozszerzona definicja z 2000 roku brzmi następująco: LADA to cukrzyca rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia, o klinicznych cechach cukrzycy typu 2, bez otyłości, początkowo z prawidłową odpowiedzią na

leczenie dietą i/lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi, koniecznością insulinoterapii w czasie 1–3 lat od rozpoznania, ale również mająca cechy cukrzycy typu 1, takie jak: niskie stężenie peptydu C, obecność autoprzeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych i wiążąca się z genami HLA klasy II [15]. W 2006 roku *Immunology of Diabetes Society* zaproponowało obecnie obowiązującą definicję cukrzycy typu LADA [16], która jest zgodna z podaną przez Tuomio i wsp. w 1999 roku.

Pozzilli i Buzzeti [17] używają określenia „cukrzyca podwójna” w stosunku do atypowych form cukrzycy, zwłaszcza w młodym wieku, z obecnością otyłości, insulinooporności oraz z dodatnimi przeciwciałami przeciwko antygenom trzustkowym. Zdaniem tych autorów bardziej istotną rolę w patogenezie tego typu cukrzycy odgrywają czynniki genetyczne (APM1, PPAR γ 2, PtdCho-1, TCF7L2), zapalne (cytokiny, adipokiny) i środowiskowe (dieta, siedzący styl życia), typowe dla cukrzycy typu 2 niż typu 1. W „cukrzycy podwójnej” zachowana jest niewielkiego stopnia sekrecja peptydu C, a powikłania o typie makroangiopatii występują częściej niż w cukrzycy typu 1.

Epidemiologia

W badaniach epidemiologicznych udowodniono, że częstość występowania cukrzycy typu LADA jest większa niż do tej pory przypuszczano. Cukrzycę typu LADA stwierdza się u 2,8% włoskiej populacji dorosłych chorych z cukrzycą [18], u 8% szwedzkiej [19], 8,3% fińskiej [14] i 10% angielskiej [13]. Wydaje się, że dotychczas zbyt rzadko rozpoznawano ten rodzaj cukrzycy. Obserwacje autorki niniejszej pracy i jej współpracowników wykazały u blisko 50% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą w wieku między 25. a 55. rokiem życia obecność markerów immunologicznej odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciwko antygenom trzustkowych, co sugeruje wysoką częstość występowania autoimmunologicznej postaci cukrzycy w badanej grupie [20].

Patogeneza cukrzycy typu LADA

W patogenezie cukrzycy typu LADA uczestniczą:

- humoralne czynniki immunologiczne;
- komórkowe czynniki immunologiczne;
- czynniki genetyczne;
- czynniki metaboliczne;
- insulinooporność.

Do **humoralnych czynników cukrzycy** o podłożu autoimmunologicznym, podobnie jak w cukrzycy typu 1, należą przeciwciała przeciwko strukturom wysp trzustki: przeciwciała przeciwwyspowe (ICA),

przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (antyGAD), przeciwiinsulinowe (IAA, *insulin autoantibodies*), a także przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej (IA-2) [21]. Wykazano, że w cukrzycy typu LADA przeciwciała antyGAD występują częściej niż ICA [22]. Gale uważa, że „do rozpoznania cukrzycy LADA używamy oznaczania antyGAD, z tego samego powodu, z jakiego George Mallory zdobył Everest” [23]. Wyniki badania UKPDS wykazały obecność ICA u 6%, a antyGAD u 10% dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Częstość występowania przeciwciał zależała od wieku badanych osób. Wśród pacjentów między 25. a 55. rokiem życia dodatnie miano ICA obserwowano u 21%, a anty-GAD u 34%. U osób między 55. a 65. rokiem życia częstość ich występowania była mniejsza, wynosząc odpowiednio: 4% i 7%. W przeprowadzonych następnie badaniach immunologicznych i genetycznych potwierdzono rozpoznanie w tej grupie pacjentów cukrzycy typu o podłożu autoimmunologicznym [13]. Zarówno w badaniu UKPDS, jak i w badaniach prowadzonych w Szwecji zaobserwowano częstsze występowanie przeciwciał antyGAD niż ICA [13, 24]. W obserwacjach autorki niniejszej pracy i jej współpracowników prowadzonych u krewnych I stopnia chorych na cukrzycę typu 1 u ponad 40% pacjentów wykazano obecność markerów immunologicznej odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciwko antygenom trzustkowym. W największym odsetku (47%) występowały przeciwciała antyGAD [20, 25].

Ciekawe wyniki pracy przedstawiono na Zjeździe EASD w Amsterdamie w 2007 roku. Celem pracy była ocena, czy GAD65 (enzym wewnątrzkomórkowy) badany we krwi obwodowej pochodzi z uszkodzonych komórek beta i czy jego stężenie odpowiada stopniu uszkodzenia tych komórek. Badanie przeprowadzono na szczurach i myszach z doświadczalną cukrzycą wywołaną podaniem allokсанu i streptozotocyny w różnych dawkach. Okazało się, że zarówno allokсан, jak i streptozotocyna powodowały wzrost stężenia GAD65 we krwi obwodowej, w zależności od wielkości stosowanych dawek. A zatem GAD65 może być wydzielany do krwi obwodowej przez uszkodzone komórki beta trzustki i ocena jego stężenia może być biomarkerem oceny stopnia zaawansowania destrukcji komórek beta trzustki [26]. Do **immunologicznych czynników komórkowych** należą między innymi czynniki zapalne produkowane przez limfocyty T, monocyty i makrofagi [27]. Wydzielane cytokiny wywierają w bezpośrednim otoczeniu działanie parakryne, a także endokryne na większość odległych tkanek.

Prawdopodobnie, jak w cukrzycy typu 1, stopień zniszczenia komórek beta zależy od szybkości sprzężenia zwrotnego między komórkami prezentującymi antygen a pomocniczymi limfocytami T, a także od liczby wyprodukowanych cytokin oraz zdolności obronnej komórek beta wobec ich działania [28]. W dostępnym piśmiennictwie jest niewiele wiadomości o wpływie komórkowego układu immunologicznego w patogenezie cukrzycy typu LADA.

W wielu badaniach wykazano, że w rozwoju cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym, niezależnie od wieku ujawnienia się objawów klinicznych, istotną rolę odrywają **czynniki genetyczne**. U pacjentów z LADA, z pozytywnym mianem przeciwciał anty-GAD wykazano częstsze występowanie HLA-DQB1*0201/0302 niż innych genotypów związanych z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy, w porównaniu z osobami bez cukrzycy. Częstość występowania tych alleli w grupie pacjentów z LADA była niższa niż u pacjentów z cukrzycą typu 1. Pacjenci z LADA w opisywanej grupie nie różnili się pod względem częstości występowania alleli chroniących przed wystąpieniem cukrzycy (DQB1 *0602 lub *0603), w porównaniu z grupą kontrolną [29].

Natomiast **metabolicznym czynnikiem** rozwoju cukrzycy jest wielkość sekrecji insuliny, mierzona jej wydzielaniem po dożylnym obciążeniu glukozą lub stężeniem peptydu C w teście z glukagonem. W swoich obserwacjach autorka niniejszej pracy i jej współpracownicy stwierdzili niższe wartości stężenia peptydu C w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA, w porównaniu z typem 2, co potwierdza wcześniejsze doniesienia wskazujące na defekt wydzielania endogennej insuliny w tej grupie pacjentów [3, 30]. Natomiast obserwowane wyższe stężenie peptydu C po stymulacji glukagonem u pacjentów z typem LADA w stosunku do typu 1 może świadczyć o stopniowej, odwracalnej autodestrukcji komórek beta [31]. Gottsäter i wsp. [32] wykazali u osób stosujących doustne leki hipoglikemizujące, w ciągu 3 lat od rozpoznania, stopniowe zmniejszanie stymulowanej sekrecji peptydu C.

Według Gale'a [23] pomiar wydzielania insuliny na podstawie stężenia peptydu C jest obiektywnym kryterium niedoboru insuliny, jednak wymaga ostrożnej interpretacji. U osób z insulinoopornością hiperglikemia występuje przy wysokich stężeniach peptydu C, czemu towarzyszy większa masa czynnych komórek beta. Natomiast osoby z cukrzycą typu LADA wykazują mniejszą oporność na insulinę, mają mniej funkcjonujących komórek beta przy wystąpieniu hiperglikemii i dlatego wymagają insulinoterapii w krótszym czasie.

W ostatnich latach podkreśla się rolę **insulinooporności** w rozwoju cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym. W 2001 roku Wilkin ogłosił „hipotezę akceleratora”, która zakłada, że cukrzyca typu 1 i typu 2 to ta sama jednostka chorobowa, różniącą się jedynie tempem utraty funkcji komórek beta wysp trzustkowych. Wśród „akceleratorów” prowadzących do utraty funkcji komórek beta autorzy wymieniają proces apoptozy, autoimmunologiczny oraz insulinooporność [33]. W latach 1980–1990 u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 poniżej 19. roku życia zaobserwowano 3-krotny wzrost otyłości [34]. Wykazano również, że u dzieci poniżej 15. roku życia wzrost masy ciała powyżej 120% masy należnej 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1 w ciągu 3 lat [35]. Szybki przyrost wzrostu i masy ciała nasila insulinooporność poprzez zwiększoną sekrecję komórek beta i pobudzenie aktywności układu immunologicznego [23]. Wyniki badań, które przeprowadzali Behme i wsp. [36], sugerują, że insulinooporność mierzona wskaźnikiem HOMA u osób z cukrzycą typu LADA i długo trwającą cukrzycą typu 1 jest podobna, natomiast niższa u pacjentów z fenotypem cukrzycy typu 2 i obecnością anty-GAD i/lub ICA, zwłaszcza w młodszym wieku. Zdaniem Carlssona i Midthjella [37] potwierdzeniem istotnej roli insulinooporności w patogenezie LADA jest wykazanie przez autorów „wspólnych” czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 i LADA, do których zaliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) powyżej 30 kg/m², wiek powyżej 60 lat i brak aktywności fizycznej.

Podobieństwa czynników genetycznych i zaburzeń immunologicznych w cukrzycy typu LADA i typu 1 potwierdzają, że oba typy cukrzycy mają podłożo autoimmunologiczne. Równocześnie występujące różnice genetyczne, obserwowane zmiany dotyczące liczby i miana przeciwciał, a także immunologicznej odpowiedzi komórkowej sugerują obecność istotnych różnic w autoimmunologicznym procesie destrukcji komórek beta, w obu typach cukrzycy. Niektóre obserwowane różnice mogą być spowodowane wpływem wieku na komórkową i humoralną regulację układu immunologicznego. Dlatego prawdopodobnie hiperglikemię w LADA, ze względu na większą insulinooporność niż w cukrzycy typu 1, stwierdza się jeszcze przy zachowanej czynności wydzielniczej komórek beta [23].

Jednocześnie wyniki *Nord-Trøndelag Health Study* sugerują, że obecność cukrzycy w rodzinie jest istotnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu LADA i wskazuje na większy związek z czynnikami genetycznymi, odpowiedzialnymi za rozwój cukrzycy typu 2

niż 1. Pacjenci z rozpoznaną cukrzycą LADA, obciążeni rodzinnym wywiadem w kierunku cukrzycy, mieli niższe miana antyGAD niż osoby z LADA i bez cukrzycy w rodzinie. Natomiast pacjenci z LADA i wysokim mianem antyGAD w momencie rozpoznania cukrzycy byli około 6 lat młodsi od osób z niskim mianem tych przeciwciał, co może wskazywać na większą insulinooporność, zależną od wieku u pacjentów z niskim mianem antyGAD [38].

Objawy kliniczne cukrzycy typu LADA

W cukrzycy typu LADA objawy kliniczne nie zawsze pozwalają na ostateczną diagnozę. Kliniczna prezentacja cukrzycy różni się w zależności od wieku, w którym występują objawy. Dlatego też u osób dorosłych, u których proces niszczenia wysp trzustkowych jest powolny, cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym często jest rozpoznawana jako cukrzyca typu 2 [12]. Objawy kliniczne są dyskretne, bez patognomonicznej poliurii, polidypsji, nieuzasadnionej utraty masy ciała czy ketonurii. Wydaje się, że wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) poniżej 25 kg/m² nie powinna być kryterium diagnostycznym LADA [39]. Również zdaniem Stenströma i wsp. [10] otyłość nie wyklucza cukrzycy typu LADA.

Do właściwej identyfikacji tych osób nie wystarczy więc obraz kliniczny, chociaż LADA występuje częściej u nieotytych pacjentów [22, 40]. Stenström i wsp. [10] sugerują, że cukrzyca typu LADA to cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym, z wolną utratą sekrecji komórek beta, występująca u osób dorosłych (*ADASP, autoimmune diabetes in adults with slowly progressive beta-cell failure*). Cukrzyca typu LADA częściej towarzyszą inne choroby z autoagresji [41]. W obserwacjach autorki niniejszej pracy i jej współpracowników u 9% osób z cukrzycą typu LADA wykazano występowanie innych chorób autoimmunologicznych [30].

Kryteria rozpoznania

Fourlanos i wsp. [42] w retrospektywnym badaniu przeanalizowali wybrane kliniczne cechy cukrzycy u 213 chorych na cukrzycę (111 osób bez GADA i 102 osoby z dodatnim mianem GADA); 75% osób z LADA i 24% osób z cukrzycą typu 2 miało przynajmniej 2 spośród poniższych cech:

- wiek poniżej 50 lat;
- poliuria, polidypsja i nieuzasadniona utrata masy ciała;
- BMI poniżej 25 kg/m²;
- dodatkowa choroba autoimmunologiczna związana z DR3- i/lub DR4;

— choroba autoimmunologiczna w wywiadzie rodzinnym (związana z DR3- i/lub DR4).

Zdaniem autorów do rozpoznania cukrzycy typu LADA wystarczy obecność 2 kryteriów klinicznych i dodatnie miano GADA. W wielu przypadkach parametry biochemiczne nie pozwalają na ostateczne różnicowanie między cukrzycą typu 2 i LADA. Rozstrzygającym kryterium jest oznaczenie przeciwciał przeciwko strukturom wysp trzustkowych. Potwierdzają to obserwacje Junei i wsp. [22], zdaniem których tylko obecność anty-GAD, a nie BMI, wiek czy objawy kliniczne, jest pomocna w rozpoznaniu cukrzycy typu LADA.

Obecnie obowiązującymi kryteriami rozpoznania cukrzycy LADA, zgodnie z zaleceniami *Immunology of Diabetes Society*, są te same cechy co w 1999 roku: wiek powyżej 35 lat, obecność przynajmniej 1 z 4 autoprzeciwciał, brak konieczności leczenia insuliną przez 6 miesięcy od rozpoznania [16].

A zatem do pewnego rozpoznania cukrzycy typu LADA, oprócz spełnienia kryteriów opartych na ocenie klinicznej i stężeniu peptydu C na czczo i/lub stymulowanego glukagonem, konieczne jest oznaczenie przynajmniej 1 z przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych.

Leczenie cukrzycy typu LADA

Zasady leczenia dietetycznego w cukrzycy typu LADA są takie same jak w typie 1. Modyfikacja stylu życia jest szczególnie ważna u pacjentów z nadwagą i otyłością. Leczenie nefarmakologiczne może zmieniać odpowiedź autoimmunologiczną poprzez wpływ na sekrecję adipokiny [43]. Wydaje się, że u tych pacjentów korzystne może być również stosowanie metforminy. Glibenklamid natomiast prawdopodobnie może aktywować proces autoimmunologicznej destrukcji komórek beta [44]. Korzystny wpływ pochodnych tiazolidynodionu na rozwój cukrzycy wykazano u myszy NOD, czego dotychczas nie potwierdzono u ludzi [45]. Przeważają opinie, że insulinoterapia jest leczeniem z wyboru w cukrzycy typu LADA [10]. Niektórzy uważają, że leczenie insuliną należy rozpoczynać od początku rozpoznania u wszystkich osób z cukrzycą typu 2 i przynajmniej 1 obecnym przeciwciałem, mimo zachowanej częściowo funkcji komórek beta. W swoich badaniach Alvarsson i wsp. [46] wykazali po 4 latach trwania choroby lepsze wyrównanie metaboliczne u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych od początku insuliną niż glibenklamidem.

Wydaje się, że immunologiczne markery wystąpienia cukrzycy są dobrymi wskaźnikami predyk-

cyjnymi ostatecznego włączenia insulinoterapii w typie LADA [5]. Pacjenci z tym typem cukrzycy często cechują się zachowaną resztkową funkcją komórek beta i dlatego możliwe jest czasowe stosowanie z dobrym efektem metabolicznego wyrównania, diety i leków hipoglikemizujących [3]. Wykazano, że u 60% osób z dodatnim mianem przeciwciał anty-GAD w momencie rozpoznania cukrzycy średnio po 18 miesiącach konieczne było włączenie insulinoterapii [47]. W badaniu UKPDS 38% pacjentów z obecnością antyGAD wymagało terapii insuliną w czasie krótszym niż 6 lat od momentu rozpoznania cukrzycy [13].

Według Kobayashi i wsp. [48] w cukrzycy typu LADA pogarszanie się funkcji komórek beta powodują 3 niezależne czynniki: leczenie pochodnymi sulfonilomocznika, długość trwania okresu z dodatnim mianem przeciwciał ICA i masa ciała w momencie rozpoznania choroby. Prawdopodobnie insulina ma działanie immunomodulujące tylko u osób z obecnymi przeciwciałami przeciwko antygenom wysp trzustkowych [10]. Wykazano, że podanie egzogennej insuliny zapobiega lub opóźnia wystąpienie cukrzycy typu 1 u myszy NOD, szczurów BB oraz w pilotowych badaniach u ludzi [49]. Prowadzi to do „odpoczynku komórek beta” i mniejszej ekspresji antygenów powierzchniowych wysp trzustkowych. Okazało się również, że leczenie insuliną osób z klinicznymi cechami cukrzycy typu 2 i dodatnimi ICA wpływa na zmniejszenie ich miana [44] oraz poprawia funkcję pozostałych komórek beta [50]. Takiego działania nie wykazały pochodne sulfonilomocznika [48]. Uważa się, że insulina korzystnie wpływa na funkcje komórek beta przede wszystkim poprzez korzystne działanie na zjawisko glukotoksyczności.

Wydaje się, że osoby z cukrzycą typu LADA, a więc o zwolnionej utracie funkcji komórek beta, w porównaniu z chorymi na typową cukrzycę typu 1, są dobrymi kandydatami do zastosowania leczenia immunomodulującego. Wyniki uzyskane przez szwedzkich autorów wykazują, że zastosowanie „szczepionki” z rekombinowanego GAD65 (Diamyd) — dawka główna 1. dnia — 20 µg s.c. i dawka przypominająca po 4 tygodniach — 20 µg s.c. u chorych na cukrzycę typu 1 i LADA — powoduje specyficzne zmiany w odpowiedzi immunologicznej nawet po 15 miesiącach, co może świadczyć o pobudzeniu wybranej populacji komórek. Zdaniem autorów może to tłumaczyć ochronne działanie szczepionki z GAD65 na funkcję komórek beta [51]. W innym badaniu potwierdzono korzystny wpływ podawania

GAD65 na metaboliczną kontrolę i funkcję komórek beta u osób z cukrzycą typu LADA i po roku od podania leku nie wykazano działań niepożądanych [52].

Przedstawiono wstępne doniesienia dotyczące leczenia cukrzycy typu LADA i konieczne są dalsze badania na temat, między innymi, wpływu białka szoku termicznego (DiaPep277) czy przeciwciał monoklonalnych anty-CD3 na zahamowanie procesu autoimmunologicznej destrukcji komórek beta trzustki.

Podsumowanie

Cukrzyca typu LADA występuje do około 10% osób chorych na cukrzycę. Świadczy o tym między innymi fakt, że 10% osób z fenotypową cukrzycą typu 2 ma przeciwciała typowe dla cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym.

Rozpoznanie tego typu cukrzycy na podstawie objawów klinicznych jest trudne. W celu właściwej klasyfikacji cukrzycy jest wskazana ocena funkcji wydzielniczej komórek beta (stężenie peptydu C na czczo i w 6. minucie po dożyłnej stymulacji glukagonem), a także miana przeciwciał, przede wszystkim antyGAD. Należy też pamiętać, że autoimmunologicznej postaci cukrzycy mogą towarzyszyć inne choroby z autoagresji.

PIŚMIENNICTWO

- Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999; 42: 499–518.
- Kawasaki E., Yamaguchi Y., Nagataki S. Insulinitis in an autoimmune-mediated patient originally classified as having type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 22: 541–544.
- Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progression autoimmune diabetes (LADA). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 76–80.
- Rewers M., Bugawan T.L., Norris J.M. i wsp. Newborn screening for HLA markers associated with IDDM: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetologia* 1996; 39: 807–812.
- Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z. i wsp. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin dependent onset of diabetes. *Diabetes* 1993; 42: 355–362.
- Karlajainen J., Salmela P., Ilonen J. i wsp. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 881–886.
- Lorenzen T., Pociot F., Hougaard P., Nerup J. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 321–327.
- Kuzuya T., Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; 20: 219–220.
- Service F.J., Rizza R.A., Zimmerman B.R. i wsp. The classification of diabetes by clinical and c-peptide criteria: a prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20: 198–201.
- Stenström G., Gottsäter A., Bakhtadze E. i wsp. Latent autoimmune diabetes in adults. Definition, prevalence, b-cell function, and treatment. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S68–S72.
- Hother-Nielsen O., Faber O., Sorensen N.S., Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care* 1988; 11: 531–537.
- Leslie R.D.G. Intervention in patients with type 1 diabetes masquerading as type II. *Diabetes Nutr. Metab.* 1996; 9: 319–324.
- Turner R., Stratton I., Manley S. i wsp. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–1293.
- Tuomi T., Carlsson A., Li H. i wsp. Clinical and genetic characteristic of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
- Bodalska-Lipińska J., Teodorczyk A., Krokowski M. i wsp. Clinical, biochemical and immunological differences between LADA and type 1 diabetes in elderly patients. *Diabetologia* 2000; 43: A110 (streszczenie).
- Palmer J.P., Hampe C.S., Chiu H i wsp. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S62–S67.
- Pozzilli P., Buzzeti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2007; 18: 52–57.
- Bosi E.P., Garancini N.T., Poggiali F. i wsp. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in general adult population of northern Italy. *Diabetologia* 1999; 42: 840.
- Wroblewski M., Gottater A., Lindgarde F., Fernlund P., Sundkvist G. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40–75 years. *Diabetes Care* 1998; 21: 250.
- Szelachowska M., Szepietowska B., Popławska A. i wsp. Ocena wybranych objawów klinicznych i parametrów immunologicznej odpowiedzi humoralnej u nieotyłych dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą. *Przegl. Lek.* 2002; 59: 885–887.
- Bingley P., Bonifacio E., Williams A.J.K. i wsp. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997; 46: 1701–1707.
- Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1 1/2 diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1008–1013.
- Gale E.A.M. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48: 2195–2199.
- Littorin B., Sundkvist G., Haggan W. i wsp. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis predict the need for insulin treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 409–412.
- Krętowski A., Szelachowska M., Kinalska I. Ocena znaczenia przeciwciał przeciwwyspowych (ICA) i skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (antyGAD) w prognozowaniu cukrzycy typu 1 w populacji polskiej — obserwacja 5-letnia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 1999; 4: 323–327.
- Chessler S.D., Waldrop M.A., Suckow A.T. GAD65 is released into the circulation by injured pancreatic islet B cells and functions as a plasma marker of islet injury. *EASD, Abstract Volume* 2007: S197 (0466).
- Nerup J. On the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1994; 37 (supl. 2): S82–S89.
- Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Molvig J., Helqvist S., Wogenesen L., Egeberg J. Mechanisms of pancreatic b-cell destruction in type I diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11 (supl. 1): 16–23.
- Hashimoto L., Habita C., Beressi J. i wsp. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature* 1994; 371: 161–164.
- Szepietowska B., Szelachowska M., Górka M. i wsp. Kliniczne, biochemiczne i immunologiczne parametry w różnicowa-

- niu cukrzycy typu 1, LADA, typu 2 i MODY. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2002; 12: 1177–1184.
31. Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult). *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
 32. Gottsäter A., Landin-Olsson M., Fernlund P. i wsp. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 902–910.
 33. Wilkin T.J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 914–922.
 34. Libman I.M., Pietropaolo M., Arslanian S.A. i wsp. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2871–2875.
 35. Hyppönen E., Virtanen S.M., Kenward M.G. i wsp. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000; 23: 1755–1760.
 36. Behme M.T., Dupre J., Harris S.B. i wsp. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 1005: 374–377.
 37. Carlsson S., Midthjell M.Y., Tesfamarian V., Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the North-Trøndelag health study. *Diabetologia* 2007; 50: 55–58.
 38. Carlsson S., Midthjell K., Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult. *Diabetes Care* 2007; 30: 3040–3045.
 39. Furlanos S., Dotta F., Greenbaum C.J. i wsp. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005; 48: 2206–2212.
 40. Bruno G., De Salvia A., Borba M. i wsp. Clinical, immunological and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30–54 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 50–54.
 41. Kucera P., Novakova D., Behanova M. i wsp. Gladin, endomyxial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 133: 139–143.
 42. Furlanos S., Perr C., Stein M.S. i wsp. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970–975.
 43. Kachroo V.K., Nicholsom N.B. Immunology: fast and feel good? *Nature* 2003; 422: 27–28
 44. Cabrera-Rode E. Prevalence of islet cell antibodies (ICA) in diabetes mellitus and other diseases in Cubans. *Autoimmunity* 1997; 26: 7–9.
 45. Beale P.E., Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 114–117.
 46. Alvarsson M., Sandkvist G., Lager I. i wsp. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2231–2237.
 47. Hapogian W.A., Karlsen A.E., Gottsater A. i wsp. Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase(Gad65) shows that 65k autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 368–374.
 48. Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T. i wsp. Small dose of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive b-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–626.
 49. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Luchetta R. Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990; 39: 933–937.
 50. The Diabetes Control and Complications trial research Group: effect of intensive therapy on residual B-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 517–523.
 51. Faresjo M., Hedman M., Casas R. i wsp. Specific immune response to GAD65 in type 1 diabetic children treated with GAD65 (Diamyd). *EASD, Abstract Volume, 2007; S31 (0060).*
 52. Agardh C.D., Lynch K., Robertson J.A. i wsp. Safety of GAD65 immunomodulation during one year follow-up in GAD65 autoantibody positive type 2 diabetes patients. *ADA, Chicago, Abstract Book, 2007; 1240-P.*