

Agnieszka Foltyn

Poradnia Diabetologiczna, NZOZ, Szpital Miejski w Rabce Zdroju

Cukrzyca typu LADA

Diabetes type of LADA

STRESZCZENIE

Przez wiele lat uważano, że cukrzyca typu 1 występuje wyłącznie u dzieci i młodzieży. Cukrzyca typu LADA jest szczególną formą cukrzycy autoimmunologicznej i dotyczy głównie osób dorosłych. Ze względu na fakt, że zachowane resztkowe wydzielanie insuliny ułatwia kontrolę metaboliczną cukrzycy, a insulinoterapia może wywierać ochronne działanie na komórki wysp Langerhansa, jest wskazane jak najwcześniejsze rozpoczynanie insulinoterapii u chorych na cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym (także LADA). Brak kwasicy metabolicznej, wiek chorych oraz początkowo skuteczna terapia doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi sprawiają jednak, że różnicowanie między cukrzycą typu 1 i 2 jest trudne. Aby zwiększyć szansę wczesnego rozpoznania cukrzycy LADA, jest wskazane wyróżnienie takich cech klinicznych, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu choroby. Niektórzy autorzy proponują, aby wstępnie ocenić na przykład: wiek zachorowania (30.–50. rż.), obecność ostrych objawów hiperglikemii, brak otyłości oraz dodatni wywiad (w tym także rodzinny) w kierunku chorób autoimmunologicznych. Zgodnie z aktualną wiedzą w potwierdzeniu rozpoznania cukrzycy typu LADA jest konieczna obecność przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych, głównie GADA. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 220–226)

Słowa kluczowe: cukrzyca autoimmunologiczna, LADA, GADA

Adres do korespondencji: lek. Agnieszka Foltyn
 ul. Pienińska 2, 34-440 Kluszkowce
 tel: 604 144 295
 e-mail: folaga@interia.pl
 Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 5, 220–226
 Copyright © 2008 Via Medica
 Nadesłano: 10.10.2008 Przyjęto do druku: 30.10.2008

ABSTRACT

Since long years people thought, that diabetes type 1 is reserved only for children and adolescent. LADA is a specific form of autoimmune diabetes, diagnosed mainly in adulthood. Early intervention with insulin is very important in LADA for protection a residual b-cells function, resulting in a better metabolic control of diabetes. No symptoms of ketoacidosis, age of diagnosis over 30 years and initially good response to diet and oral medications often lead to diagnose type 2 diabetes. To make a better chance for early diagnosis of LADA we need to find some typical features for this type of diabetes. Some authors propose clinical screening criteria: age of onset (30–50 years), acute symptoms of hyperglycemia, lack of obesity, personal and family history of autoimmune diseases. Actually the most important for diagnosis LADA is presence of b-cells autoantibodies, particularly glutamid acid decarboxylase antibodies. (Diabet. Prakt. 2008, 9, 5: 220–226)

Key words: autoimmune diabetes, LADA, GADA

Wstęp

Cukrzyca jest znana od kilku tysięcy lat, jednak przez bardzo długi czas nie poznano mechanizmów jej powstawania. W drugiej połowie XIX wieku zaczęto wiązać uszkodzenie trzustki z pojawieniem się choroby oraz wyróżniać dwa rodzaje cukrzycy — cukrzycę osób szczupłych i cukrzycę osób otyłych. Zaobserwowano także, że leczenie dietą i aktywnością fizyczną przynosi korzystne efekty tylko u tych ostatnich. Lata 20. XX wieku zaowocowały odkryciem, a następnie uzyskaniem insuliny i możliwością podawania jej chorym. W ten sposób zaczęła się rozwijać diabetologia, a dotychczas nieuleczalna i śmiertelna choroba stała się przewlekłą chorobą,

w której najistotniejszym problemem stały się powikłania związane z wciąż niedostateczną i niedoskonałą kontrolą stężenia glukozy we krwi.

Do lat 70. XX wieku uważano, że wpływ na przebieg choroby ma jedynie wiek pacjenta, w którym doszło do jej ujawnienia. W 1979 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ogłosiła pierwszy podział cukrzycy uwzględniający obraz kliniczny choroby — na postać insulinozależną i insulinoniezależną [1]. W 1997 roku podział ten zmieniono na obecnie obowiązujący, oparty na patogenecie choroby. Według definicji WHO z 1999 roku cukrzyca jest „grupą chorób metabolicznych charakteryzującą się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny”. Podział cukrzycy obejmuje: cukrzycę typu 1 (10% ogółu chorych, cukrzyca wynika z destrukcji komórek beta), cukrzycę typu 2 (90% chorych, zależna od defektu wydzielania insuliny oraz insulinooporności), inne rodzaje cukrzycy (w tym defekty genetyczne, endokrynopatie, zakażenia itd.) oraz cukrzycę ciążową [2].

Cukrzyca typu 1 występuje zazwyczaj u dzieci i młodzieży. W surowicy krwi pacjentów stwierdza się obecność przeciwciał przeciwko komórkom wysp trzustkowych (ICA, *islet cells antibodies*), przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA, *glutamic acid decarboxylase antibodies*), przeciwciał przeciwinulinowych (IAA, *insulin autoantibodies*), przeciwciał przeciw fosfatazie tyrozynowej (IA2A, *thyrosine phosphatase antibodies*), których obecność jest wyrazem zachodzącego w obrębie wysp procesu autoimmunologicznego [2–3], prowadzącego do stopniowej destrukcji komórek wytwarzających insulinę. Obecność tych przeciwciał stwierdza się u 77% chorych na cukrzycę i tylko u 2% zdrowej populacji [4]. Ten typ cukrzycy charakteryzuje się dynamicznym rozwojem objawów w postaci poli-dypsji, poliurii, utraty masy ciała, osłabienia. Rozpoznanie towarzyszy zazwyczaj wysoka wartość glikemii oraz kwasica ketonowa będąca wyrazem bezwzględnego niedoboru insuliny. Dlatego też pacjenci wymagają natychmiastowego rozpoczęcia insulino-terapii, która w tym przypadku jest leczeniem ratującym życie.

Cukrzyca typu 2 zazwyczaj występuje u osób w starszym wieku. Wiąże się zarówno z osłabieniem funkcji wydzielniczej komórki beta, jak i ze zmniejszeniem wrażliwości na insulinę narządów docelowych [3, 5]. Proces chorobowy przebiega wolno i chorobę wykrywa się przypadkowo. Objawy kliniczne pojawiają się z reguły kilka lat później niż zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dlatego też

nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 mogą już towarzyszyć obecne przewlekłe powikłania w postaci mikro- i makroangiopatii. Pacjenci z reguły są otyli lub mają nadwagę, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe, natomiast nie stwierdza się u nich obecności autooprzeciwciał. Z reguły dobrze reagują na leczenie dietą, aktywnością fizyczną oraz doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Niejednokrotnie pacjenci w chwili ujawnienia się choroby wykazują cechy charakterystyczne dla obu typów cukrzycy. Rozpoznanie typu cukrzycy, a co z tego wynika — wdrożenie odpowiedniego rodzaju terapii, wymaga wówczas przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych.

Historia cukrzycy utajonej cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) rozpoczyna się w latach 80. ubiegłego wieku. Wówczas zauważono, że u niektórych chorych z rozpozną klinicznie cukrzycą typu 2 we krwi są obecne przeciwciała przeciwko komórkom beta wysp trzustkowych [6]. Zwrócono uwagę, że osoby te mają niższą masę ciała oraz małe stężenie peptydu C i w krótszym czasie występuje u nich konieczność leczenia insuliną. W odróżnieniu od pacjentów z cukrzycą typu 1, nie mają skłonności do kwasicy metabolicznej i mogą być przez pewien czas skutecznie leczone dietą oraz preparatami doustnymi [7]. W ten sposób rozpoczęto poszukiwania odpowiedzi na pytania: jak szybko i skutecznie różnicować cukrzycę typu LADA spośród innych typów choroby oraz jak efektywnie, z największą korzyścią dla pacjenta prowadzić jej leczenie.

Epidemiologia

Ze względu na brak dużych, wielośrodkowych badań klinicznych trudno jednoznacznie ocenić częstość występowania cukrzycy typu LADA. Dotychczasowe badania w większości ograniczono do małych grup pacjentów w wybranych populacjach. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) u 10% pacjentów z nowo rozpozną cukrzycą typu 2 stwierdzono obecność GADA (u 34% w wieku 25–34 lat), u 6% — ICA, natomiast u 4% pacjentów — oba typy przeciwciał w surowicy [8]. W fińskich badaniach, w których stwierdza się najczęstsze w Europie występowanie cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży, występowanie przeciwciał u chorych na cukrzycę typu 2 wynosiło odpowiednio: 18,4% dla ICA i 32,3% dla GADA. W szwedzkich badaniach wśród pacjentów w wieku 40–75 lat z nowo rozpozną cukrzycą częstość ta wynosiła 8%, ale tylko 3% u osób niewymagających insulino-terapii [7].

Większość autorów podaje, że częstość występowania cukrzycy typu LADA w populacji pacjentów z rozpoznaniem wstępnie typem 2 choroby wynosi około 20%, według innych typ LADA stanowi około 50% przypadków cukrzycy typu 2 niezwiązanej z otyłością [7].

Definicja

Cukrzyca typu LADA w obowiązującym podziale mieści się w obrębie punktu 1a, czyli cukrzycy typu 1 o podłożu autoimmunologicznym. Po raz pierwszy termin LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) wprowadzili do piśmiennictwa w 1993 roku Tuomi i wsp. [9]. Wkrótce okazało się, że problem nowego rodzaju cukrzycy jest przedmiotem intensywnej dyskusji, a w literaturze istnieją liczne terminy określające to samo zjawisko: wolno postępująca cukrzyca insulinozależna (*slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus*), utajona cukrzyca typu 1 (*latent type 1 diabetes*), cukrzyca młodych dorosłych (*youth-onset diabetes of maturity*), cukrzyca nieinsulinozależna immunologicznie dodatnia (*antibody-positive noninsulin-dependent diabetes mellitus*), cukrzyca autoimmunologiczna niewymagająca podawania insuliny w momencie diagnozy (*autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis*), cukrzyca typu 1 1/2 (*type 1 1/2 diabetes*) i inne [6]. W 2005 roku Stenstrom i wsp. opublikowali pracę, w której stwierdzają, że już w chwili ustalenia diagnozy w cukrzycy klinicznie typu 2 z obecnymi przeciwciałami występują znaczące zaburzenia wydzielania insuliny i w związku z tym zamiast terminu „*latent*” zaproponowali określenie „cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych z wolno postępującym uszkodzeniem komórek beta” (*autoimmune diabetes in adults with slowly progressive beta-cell failure*) [6].

W 1999 roku Tuomi i wsp. zaproponowali następującą definicję cukrzycy typu LADA: rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia, z obecnymi przeciwciałami przeciwwyspowymi i/lub przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, które w chwili rozpoznania i przynajmniej przez 6 miesięcy nie wymagają leczenia insuliną (tzn. nie występuje u nich bezwzględny niedobór insuliny) [22].

Patogeneza

Powstaje pytanie, dlaczego mimo obecności takich samych autoprzeciwciał jak w cukrzycy typu 1 proces destrukcji komórek beta w cukrzycy typu LADA przebiega wolniej niż w typowej autoimmunologicznej postaci C1. Niestety, jak dotąd nie udało się w pełni wyjaśnić przyczyn takiego stanu rzeczy. Przypuszcza się między innymi, że w typie LADA

równoległe z procesem destrukcji następuje częściowa regeneracja komórek wysp Langerhansa. Wydaje się, że mniejsza jest częstość występowania genów predysponujących do wystąpienia cukrzycy typu 1. Prawdopodobnie istotny jest również udział genów chroniących komórki beta przed atakiem przeciwciał. Być może u tych chorych po rozpoczęciu procesu autoimmunologicznego dochodzi do rozwoju swoistej tolerancji immunologicznej bądź też jakościowego i/lub ilościowego zmniejszenia ekspozycji na czynniki uszkodzające komórkę beta [10].

Charakterystyka kliniczna

Przez wiele lat uważano, że autoimmunologiczna postać cukrzycy (typ 1) występuje wyłącznie u dzieci i młodzieży. W badaniach epidemiologicznych wykazano jednak, że zachorowalność na cukrzycę typu 1 zwiększa się w dwóch przedziałach wiekowych — w okresie dojrzewania oraz około 40. roku życia [11]. U części dorosłych pacjentów przebieg choroby jest gwałtowny, typowy dla cukrzycy typu 1, ze znaczną hiperglikemią oraz kwasimą ketonową, i od początku konieczne jest leczenie insuliną [6]. U niektórych osób proces chorobowy przebiega jednak wolniej i początkowo niedobór insuliny jest względny. Ta druga grupa to właśnie chorzy na cukrzycę typu LADA.

Obecnie większość autorów jest zgodna, że cukrzyca typu LADA to choroba rozpoznawana klinicznie u osób w wieku 30–50 lat, raczej bez otyłości, z krótkotrwałą możliwością kontroli za pomocą diety i leków doustnych oraz z szybkim narastaniem insulinozależności (w ciągu kilku miesięcy, a najpóźniej lat od rozpoznania) [3]. W porównaniu z cukrzycą typu 2 pacjenci, u których stwierdzono typ LADA, charakteryzują się:

- niższym wskaźnikiem masy ciała;
- niższym wskaźnikiem talia-biodro;
- niższym stężeniem peptydu C na czczo oraz po stymulacji glukagonem;
- niższym stężeniem insuliny w 2. godzinie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*);
- większym stężeniem lipoprotein wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*) (ale niższym niż u chorych na cukrzycę typu 1);
- mniejszymi wartościami ciśnienia tętniczego (ale również większymi niż w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1);
- podobną częstością występowania przewlekłych powikłań w postaci retinopatii (56% vs. 51%), neuropatii (27% vs. 29%) i mikroalbuminurii (29% vs. 27%) [22].

Podobieństwo do cukrzycy typu 1 wyraża się w skłonności do utraty masy ciała i kwasicy ketonowej, chwiejności metabolicznej oraz niskiej rezerwie peptydu C. Obserwuje się także większą częstość występowania innych chorób autoimmunologicznych, jak: zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto i Graves-Basedowa) [10], celiakia, choroba Addisona czy niedoczynność przytarczyc [12].

Część autorów zwraca uwagę na fakt, że chorzy na cukrzycę typu LADA nie stanowią grupy jednorodnej pod względem klinicznym. Sugeruje się, że w jej obrębie należy wyróżnić dwie grupy chorych. Cukrzyca typu LADA 1 powinna obejmować osoby szczupłe, natomiast podtyp LADA 2 — pacjentów z obecnymi przeciwciałami GADA i z cechami zespołu metabolicznego (otyłość, zaburzenia lipidowe, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze). Jest bardzo istotne, że otyłość nie wyklucza rozpoznania cukrzycy autoimmunologicznej [6].

Chociaż z definicji cukrzycy LADA wynika, że dotyczy ona osób dorosłych, w 2004 roku opisano przypadek 8-letniej dziewczynki z Turcji, u której na podstawie testu OGTT rozpoznano cukrzycę. Ze względu na wysokie stężenie peptydu C, brak objawów klinicznych, a także brak przeciwciał (oznaczano GADA, ICA, IA2) rozpoznano cukrzycę typu 2 i rozpoczęto leczenie dietą oraz lekami doustnymi, które jednak przerwano po roku ze względu na wzrost stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), i wdrożono insulinoterapię. Po upływie kilku lat u dziewczynki wystąpiła kwasica ketonowa, a wynik powtórnego badania w kierunku przeciwciał był pozytywny. Autorzy nazwali ten pierwszy opisany przypadek dziecka z rozpoznaną cukrzycą o powolnym początku *latent autoimmune diabetes in children* (LADC) [22]. Podobne dwa przypadki opisał Lohmann, proponując dla nich nazwę *latent autoimmune diabetes in the young* (LADY-like) [6].

W 2001 roku opublikowano pracę Junei i wsp., w której potwierdzono, że nie charakterystyka kliniczna pacjentów, wiek czy masa ciała, lecz obecność lub brak przeciwciał przeciwwyspowych (ICA) i/lub GADA pozwala na rozpoznanie typu LADA [13].

Charakterystyka immunologiczna

Rozpoznanie cukrzycy o charakterze immunologicznym nie może się opierać wyłącznie na charakterystyce klinicznej, zwłaszcza że chorzy na cukrzycę typu LADA nie stanowią grupy na tyle jednorodnej. Obecne w cukrzycy typu 1 przeciwciała ICA, GADA, IAA oraz IA2A wykrywa się także we krwi chorych, u których w momencie rozpoznania nie stwierdza się bezwzględnie niedoboru insuliny.

Według Pozilliego i Di Mario [10] przeciwciała IA2A wiążą się w cukrzycy typu 1 z bardzo ostrym początkiem choroby, podczas gdy ICA i GADA prognozują łagodniejsze narastanie objawów. W cukrzycy typu LADA bardzo rzadko wykrywa się przeciwciała IAA oraz IA2A, natomiast częstość występowania przeciwciał ICA i GADA jest porównywalna z cukrzycą typu 1 u dzieci i młodzieży [4, 12, 14]; być może dlatego objawy w LADA narastają wolniej. Inni autorzy sugerują, że u pacjentów z przeciwciałami IA2A, w porównaniu z GADA i ICA, dłużej zachowuje się resztkowe wydzielanie insuliny mierzone stężeniem peptydu C na czczo [6]. Najszybciej proces uszkodzenia komórki beta postępuje przy współistnieniu więcej niż jednego typu przeciwciał [6, 14]. Przeciwciała ICA i GADA mają w LADA podobną wartość diagnostyczną — ocenia się, że u około 90% pacjentów z cukrzycą i obecnością jednego z tych przeciwciał w krótkim czasie dochodzi do rozwoju insulinozależności [3]. W badaniu UKPDS stwierdzono, że u 94% chorych z ICA i 84% z GADA w wieku 25–34 lat konieczne było wdrożenie insulinoterapii w ciągu 6 lat od rozpoznania, w porównaniu z jedynie 14% pacjentów bez wykrytych przeciwciał. Co ciekawe, w grupie chorych w starszym wieku odsetek ten był znacznie mniejszy (ok. 40%) [7]. Jednocześnie Zimmet i wsp. stwierdzili, że spośród chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną u 70% były obecne we krwi przeciwciała GADA, wobec tylko 5% wśród pacjentów niewymagających insulinoterapii [15]. W polskiej populacji przeprowadzono badanie w niewielkiej grupie 56 osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Oceniano częstość występowania przeciwciał GADA, ICA oraz IA2. Obecność jednego z przeciwciał stwierdzono u 14 osób (25%), w tym u 11 osób — ICA, a po 3 osoby — GADA i IA2A. Także u 3 chorych stwierdzono występowanie więcej niż 1 przeciwciała [8].

Przeciwciała GAD w cukrzycy LADA występują nieznacznie częściej niż ICA [4, 7], ponadto ICA zazwyczaj występują z GADA [4]. Przeciwciała przeciwwyspowe są słabiej uchwytnie — ich miano zmniejsza się po klinicznym ujawnieniu się deficytu komórek beta [16]. Oznaczenie GADA jest tańsze i bardziej dostępne; ponadto są one lepszym predyktorem rozwijającej się insulinozależności. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, w algorytmie diagnostycznym LADA obecnie uwzględnia się jedynie oznaczanie GADA [3, 10].

W badaniach takich autorów, jak Palmer i Hirsch, Lernmark, Hampe, Hilman i Hosszufalusi, pojawia się zróżnicowanie w podklasach IgG dla GADA między cukrzycą typu 1 i LADA. Częstość

występowania podklasy IgG4, odpowiedzialnej za wzajemną zależność między limfocytami Th1 i Th2 oraz produkcję IL-2 i interferonu, jest większa w typie LADA [22]. Być może w tych różnicach należy poszukiwać odmiennej dynamiki destrukcji komórek wysp trzustkowych w obu typach cukrzycy.

Charakterystyka genetyczna

W cukrzycy typu 1 największe znaczenie prognostyczne mają geny układu zgodności tkankowej MHC klasy II, zlokalizowane w obrębie chromosomu 6. Najsilniej tę zależność wyrażają haplotypy DR3 i DR4 — przynajmniej jeden z nich występuje u 90% dzieci chorych na cukrzycę typu 1, podczas gdy w populacji ogólnej częstość ich występowania wynosi około 20%. Haplotyp DR2 spełnia natomiast funkcję ochronną — jego obecność zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy autoimmunologicznej [3].

Badania genetyczne dotyczące cukrzycy typu LADA są niezbyt liczne, a uzyskane w nich wyniki — niejednoznaczne. Większość badaczy jest zgodna co do braku ochronnej roli haplotypu DR2 w tym typie cukrzycy; jego częstość w typie LADA i w populacji ogólnej jest jednakowa [3, 4]. Natomiast częstość występowania haplotypów DR3 i DR4 według niektórych autorów jest porównywalna z ich występowaniem w cukrzycy typu 1, czyli wyższa niż w populacji ogólnej, a według innych — niższa niż w typie 1 [3, 10].

Obecność HLA-DQB1*0302 jest dobrym predyktorem szybkiej progresji do insulinozależności, natomiast u osób z haplotypami HLA-DQB1*0602 i HLA-DQA1*0102 występuje większe prawdopodobieństwo długiego okresu zachowania resztkowej funkcji komórek beta [10].

Około 15-procentowy udział w rozwoju cukrzycy typu 1 przypisuje się genom o działaniu immunomodulującym, takim jak promotor insuliny (INS-VNTR), receptor CTLA-4, fosfataza tyrozyny białkowej N22 (PTPN22). Brakuje jednak potwierdzenia roli tych genów w rozwoju i przebiegu cukrzycy typu LADA [3].

Algorytm diagnostyczny

Diagnostyka cukrzycy typu LADA według Pozzilliego i Di Mario rozpoczyna się od wstępnej oceny klinicznej — pacjent w wieku 35–60 lat, szczypliwy, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 lub innych chorób autoimmunologicznych, w chwili rozpoznania z kliniczną insulinozależnością budzi podejrzenie występowania cukrzycy autoimmunologicznej o powolnym początku. W celu potwierdzenia rozpoznania należy ozna-

czyć przeciwciała GAD, jeśli są one obecne, co upoważnia do zdiagnozowania cukrzycy typu LADA. Dodatkowo diagnostykę można uzupełnić o stężenie peptydu C na czczo, a po stymulacji glukagonem wykonać oznaczenia genów z układu HLA oraz oznaczyć inne przeciwciała, na przykład ICA, a także przeciwciała przeciwtrazycowe, co pozwoli ocenić prawdopodobną szybkość progresji do insulinozależności [10].

W pracy z 2006 roku australijscy autorzy proponują, aby rozpocząć diagnostykę różnicową u pacjentów ze wstępnie rozpoznaną cukrzycą typu 2 od wypełnienia 5-punktowego kwestionariusza. Za każdą pozytywną odpowiedź na poniższe pytania pacjentowi przyznaje się 1 punkt: 1. wiek poniżej 50 lat; 2. obecność objawów podmiotowych; 3. wartość wskaźnika masy ciała poniżej 25 kg/m²; 4. obecność choroby autoimmunologicznej w wywiadzie; 5. dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych. Według oceny autorów kwestionariusza obecność 2 lub więcej punktów sugeruje duże prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy typu LADA i wymaga potwierdzenia bądź wykluczenia za pomocą testu na obecność przeciwciał GADA [12].

Leczenie

W cukrzycy typu 1 insulina jest środkiem ratującym życie i we wszystkich przypadkach insulinoterapia stanowi postępowanie z wyboru. U chorego na cukrzycę typu LADA nie występuje bezwzględny niedobór insuliny w momencie rozpoznania i teoretycznie może być on przez pewien czas skutecznie leczony dietą oraz doustnymi preparatami hipoglikemizującymi [10]. Trzeba jednak pamiętać, że cukrzyca typu LADA ma podłoże autoimmunologiczne.

W 2001 roku Pozilli i di Mario uznali cukrzycę typu LADA za „niewymagającą podania insuliny w chwili rozpoznania”, rozważając różne możliwości leczenia tego typu cukrzycy — od pochodnych sulfonylomocznika do insulinoterapii [10].

W pracy opublikowanej w 2005 roku grupa szwedzkich autorów stwierdziła, że stężenie peptydu na czczo oraz po stymulacji glukagonem i glukozą u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 oraz typu 2, z obecnymi przeciwciałami ICA jest porównywalne i znamienne niższe niż w grupie chorych na cukrzycę typu 2 bez przeciwciał. Ponadto u osób z obecnymi przeciwciałami wyniki podobnych badań wykonanych po 5–7 latach od ustalenia diagnozy jeszcze wyraźniej wskazują na różnice między grupą z obecnymi przeciwciałami (stężenie peptydu C bliskie 0 nmol/l i brak reakcji po stymulacji)

i bez przeciwciał. Badanie to świadczy o znacznym uszkodzeniu komórek beta w tym typie cukrzycy [6].

W cukrzycy typu LADA objawy zaburzeń gospodarki węglowodanowej w chwili rozpoznania zwykle są niewielkie lub wcale nie występują, a stężenie peptydu C, świadczące o zachowanym własnym wydzielaniu insuliny, jest wyższe niż w cukrzycy typu 1. W początkowym okresie można uzyskać zadowalającą kontrolę metaboliczną za pomocą diety i doustnych leków. Czy jednak pacjent z cukrzycą autoimmunologiczną nie wymaga zastosowania insuliny od początku choroby? Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach oraz badań klinicznych z udziałem chorych na cukrzycę pomagają odpowiedzieć na to pytanie.

W modelach mysich (myszy NOD) i szczurzych (szczury BB) udało się zmniejszyć częstość rozwoju cukrzycy i zapobiec wystąpieniu reakcji zapalnej w obrębie wysp trzustkowych poprzez wczesne rozpoczęcie podskórnego podawania małych dawek insuliny w okresie normoglikemii [17]. Zachęcające wyniki badań skutkowały przeprowadzeniem prób klinicznych z udziałem ludzi. W badaniu *Diabetes Prevention Trial* osobom z grup ryzyka rozwoju cukrzycy (z predyspozycją genetyczną do rozwoju tej choroby oraz obecnością przeciwciał charakterystycznych dla cukrzycy typu 1) podawano w okresie przedklinicznym niewielkie dawki insuliny. Nie stwierdzono jednak ochronnego wpływu takiego postępowania [18].

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano korzystny wpływ kontroli metabolicznej cukrzycy typu 1 na rozwój i progresję przewlekłych powikłań tej choroby. W tym badaniu pacjentów przydzielano losowo do grupy leczonej konwencjonalnie bądź intensywnie. Gdy przeprowadzono analizę pacjentów z wyjściowo wyższym stężeniem peptydu C, okazało się, że u pacjentów intensywnie leczonych, u których osiągnięto lepszą kontrolę metaboliczną, stężenie peptydu C dłużej utrzymuje się na wyższym poziomie. Uznano, że lepsza kontrola metaboliczna spełnia funkcję ochronną wobec komórek beta, pozwalając dłużej zachować resztkowe wydzielanie insuliny [19]. Obserwacje te potwierdzono w przeprowadzonym później badaniu japońskiej populacji, w którym pacjentów klinicznie odpowiadających cukrzycy LADA, z obecnością w surowicy przeciwciałami ICA, przydzielano losowo do grupy leczonej niewielkimi dawkami insuliny lub pochodną sulfonilomocznika. W czasie obserwacji stężenie peptydu C wzrosło u osób leczonych insuliną, co potwierdziło ochronną rolę insuliny w stosunku do komórek beta [20]. Inni autorzy

sądzą, że insulina nie wpływa immunomodulująco, a jedynie leczenie insuliną powoduje lepsze wyrównanie cukrzycy i w konsekwencji — poprawę funkcji komórek beta poprzez zmniejszenie glukotoksyczności [6]. Niezależnie od mechanizmu działania, efekt pozostaje jednak ten sam.

Wczesnie rozpoczęta insulinoterapia w cukrzycy typu LADA może więc sprzyjać ochronie i zachowaniu funkcji komórki beta. Ze względu na fakt, że zachowane resztkowe wydzielanie insuliny pozwala na lepszą kontrolę metaboliczną cukrzycy i zmniejsza skłonność do kwasicy ketonowej, należy zalecać terapię insuliną u pacjentów z cukrzycą typu LADA od chwili rozpoznania choroby. Niektórzy autorzy dopuszczają także stosowanie w początkowym okresie choroby metforminy i tiazolidynedionów, zwłaszcza u otyłych chorych, ze względu na ich obwodowy mechanizm działania i możliwą protekcję komórek beta poprzez zmniejszenie wydzielania insuliny spowodowane wzrostem insulinowrażliwości [10].

Podsumowanie

Cukrzycę typu LADA wciąż trudno jest różnicować i często zbyt późno się ją rozpoznaje — najczęściej u pacjentów, u których stwierdza się bardzo szybką progresję cukrzycy typu 2 do insulinozależności. Wynika to zarówno ze znacznej heterogenności obrazu klinicznego tego typu cukrzycy, jak i z wciąż małej dostępności oznaczeń przeciwciał GADA. Tymczasem ze względu na szeroko rozumiane dobro chorego bardzo istotne są wczesne rozpoznanie i jak najszybsze wdrożenie insulinoterapii w tym typie cukrzycy.

Na koniec warto przytoczyć artykuł, który opublikowano w *Diabetic Medicine* w lutym 2008 roku. Autorzy badając populację chorych na cukrzycę typu LADA, stwierdzili, że ma ona bardzo heterogenny charakter, który najlepiej charakteryzuje ich status autoimmunologiczny — stężenie przeciwciał GADA i ich współistnienie z innymi przeciwciałami. Stwierdzono, że wyższe stężenie GADA i/lub równoczesne występowanie kilku autoprzeciwciał wiążą się z wcześniejszym początkiem choroby, niższym stężeniem peptydu C, wcześniejszym rozwojem insulinozależności, częstszym występowaniem innych chorób autoimmunologicznych, nasiloną częstością genów charakterystycznych dla cukrzycy typu 1 i mniejszą częstością występowania cech zespołu metabolicznego. W związku z tym proponują bardziej „ciągły” podział cukrzycy, oparty na klinicznej charakterystyce — od cukrzycy typu 1, przez LADA, do cukrzycy typu 2. Sugerują też konieczność przeprowadzenia dalszych badań, których celem byłoby

określenie stężenia GADA — różnicującego cukrzycę typu 1 od LADA. Być może więc w przyszłości problem cukrzycy typu LADA przestanie istnieć na korzyść innych, bardziej elastycznych rozwiązań diagnostycznych i terapeutycznych [21].

PIŚMIENNICTWO

- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennet P.H. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985; 8: 562–567
- Raport of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Geneva 1999.
- Bobrek J., Małecki M. Cukrzyca typu LADA: wybrane aspekty patofizjologiczne i kliniczne. *Diabet. Prakt.* 2005; 6: 121–125.
- Małecki M.T. Postacie graniczne choroby: cukrzyca typu LADA i MODY. W: Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2006; 327–335.
- Kahn C.R. Insulin action, diabetogenes and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 1066–1082.
- Stenstrom G., Gottsater A., Bakhtadze E., Berger B., Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults definition, prevalence, B-cell function and treatment. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S68–S72.
- Bodalska-Lipińska J., Szadkowska A., Markuszewski L. Principles of diagnosis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabet. Dośw. Klin.* 2006; 6: 69–74.
- Turner R., Stratton I., Horton V. 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., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359–362.
- Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes in adult): definition, characterisation and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
- Karjalainen J., Salmela P., Ilonen J., Surcel H.M., Knip M. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 881–886.
- Fourlanos S., Perry Ch., Stein M.S., Stankovich J., Harrison L., Colman P. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970–975.
- Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell 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.
- Pihoker C., Gilliam L.K., Hampe C.S., Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: S52–S61.
- Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I. i wsp. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults: the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diab. Med.* 1994; 11: 299–303.
- Palmer J.P. What is the best way to predict IDDM? *Lancet* 1994; 343: 1377–1378.
- Atkinson M.A., Maclaren N.K., Luchetta R. Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990; 39: 933–937.
- Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group: effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1685–1691.
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- 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.
- Van Deutekom A.W., Heine R.J., Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diab. Med.* 2008; 25: 117–125.
- Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. Latent Autoimmune Diabetes in Adults — LADA diabetes. *Diabet. Dośw. Klin.* 2006; 6: 173–181.