



Family incidence of latent autoimmune diabetes in adults — case report

Barbara Szepietowska, Małgorzata Szlachowska, Maria Górska

Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University, Białystok

Abstract

We describe a 37 year-old woman case of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). She was presented with unfounded weight loss. The diagnosis of diabetes mellitus was established on twice plasma glucose measurements above 200 mg/dl. In other routine biochemical examinations we did not observe dehydration, electrolyte depletion, acidosis. However plasma level of C peptide basal and after stimulation with glucagon was reduced. Initially, the patient responded well to sulphonylurea treatment. To test immunological pathogenesis we examine autoimmune markers of diabetes type 1. Autoimmune antibodies (GAD, IAA) were found in patients and her parents, which were until now diabetic type 2.

We report this case because incidence of latent autoimmune diabetes in adults is underestimate and rarely diagnosed in clinical practice.

(Pol J Endocrinol 2006; 3 (57): 254–257)

Key words: *latent autoimmune diabetes in adults (LADA), GADA, IAA*



Barbara Szepietowska, M.D.
Department of Endocrinology, Diabetology
and Internal Medicine
Medical University, Białystok
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 42 a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 82 39, tel./fax: 085 744 76 11
e-mail: barabara@amb.edu.pl



Rodzinne występowanie późno ujawniającej się cukrzycy typu 1 — opis przypadku

Barbara Szepietowska, Małgorzata Szlachowska, Maria Górka

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Białystok

Streszczenie

Autorzy niniejszej pracy prezentują przypadek 37-letniej pacjentki z późno ujawniającą się cukrzycą typu 1 (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*). Do ośrodka pacjentka zgłosiła się z powodu nieuzasadnionej utraty masy ciała. W badaniach biochemicznych glikemia przygodna 2-krotnie wynosiła powyżej 200 mg/dl. Nie stwierdzano zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, elektrolitowej, ketonurii, natomiast stężenie C-peptydu na czczo i po stymulacji glukagonem było nieznacznie obniżone. U chorej obserwowano początkowo dobrą odpowiedź na doustne leki hipoglikemizujące. Badania immunologiczne ujawniły obecność wskaźników wystąpienia cukrzycy typu 1 — przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych zarówno u pacjentki, jak też u jej rodziców, którzy od wielu lat chorowali na cukrzycę typu 2.

Przedstawiony przypadek jest istotny ze względu na rzadkie rozpoznawanie późno ujawniającej się cukrzycy typu 1

u osób dorosłych, w stosunku do częstości tego rodzaju zaburzeń, szczególnie w grupie szczupłych pacjentów w średnim wieku.

(*Endokrynol Pol* 2006; 3 (57): 254–257)

Słowa kluczowe: późno ujawniająca się cukrzyca typu 1 (LADA), *anty-GAD*, *IAA*



dr med. Barbara Szepietowska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Chorób Wewnętrznych AMB
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 42a, 15-276 Białystok
tel.: 085 746 82 39, tel./faks: 085 744 76 11
e-mail: barabara@amb.edu.pl

Opis przypadku

U 37-letniej pacjentki A.M., w marcu 2004 roku, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 1999 roku, zdiagnozowano cukrzycę na podstawie 2-krotnie stwierdzonej nieprawidłowej przygodnej glikemii — 215 mg/dl i 238 mg/dl. Pacjentka zgłaszała typowe objawy towarzyszące ujawnieniu się cukrzycy: nieuzasadnioną utratę masy ciała (schudła około 4 kg w ciągu 2 miesięcy), polidypsję i poliurię trwającą około 3 tygodni. Chorą skierowano do Poradni Diabetologicznej przy Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku.

Po przeprowadzeniu badania przedmiotowego wykazano, że wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) był równy 19,6 kg/m², obwód talii — 67 cm, a RR — 120/80 mm Hg. W badaniach dodatkowych wykazano: poziom HbA_{1c} — 7,1%, stężenie C-peptydu na czczo — 0,72 ng/ml (norma 0,8–1,5 ng/ml), a 6 minut po stymulacji dożylniej 1 mg glukagonu — 1,2 ng/ml (2,5–4,5 ng/ml). Na podstawie badań dna oka, neurologicznego oraz mikroalbuminurii wykluczono obecność przewlekłych

powikłań cukrzycy. Nie wykazano zaburzeń gospodarki elektrolitowej, kwasowo-zasadowej i ketonurii. Chorą edukowano diabetologicznie, a ponadto zalecono przestrzeganie diety cukrzycowej — 1800 kcal, samokontrolę glikemii, przyjmowanie pochodnych sulfonylomocznika w średniej dawce i wizytę kontrolną za miesiąc. Ojciec, matka oraz siostry ojca pacjentki chorowały na cukrzycę typu 2, która wystąpiła między 28. a 41. rokiem życia. Ze względu na wywiad rodziny, podejrzewano u niej cukrzycę spowodowaną monogenową mutacją — cukrzycę typu MODY (*maturity onset diabetes of the young*). W Klinice autorów możliwe było oznaczenie mutacji genu glukokinazy odpowiedzialnej za cukrzycę typu MODY 2. Badanie genetyczne nie potwierdziło występowania tego rodzaju mutacji u chorej i jej krewnych.

W Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych od 1999 roku u chorych, u których są trudności z rozpoznaniem typu cukrzycy, istnieje możliwość oznaczenia wskaźników immunologicznych wystąpienia cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym. Dlatego w celu wykonania tych badań poproszono również rodzinę pacjentki — rodziców i córkę — o przybycie do Kliniki.

Tabela I

Wiek, stężenie C-peptydu i miano przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych u chorej oraz jej krewnych

Table I

Patient and her family data: age, C-peptide level, Anti-GAD and IAA levels

	Wiek	Wiek zachorowania	C-peptyd na czczo [ng/ml]	Anty-GAD (IU)	IAA (%)
Matka	60	41	0,8	0,18	40,9
Ojciec	60	39	0,23	10,6	6,8
Pacjentka	37	37	0,7	14	8
Córka	9	Zdrowa	0,9	0,54	6,8

IAA (*insulin autoantibodies*) — przeciwciała przeciwko insulinie; anty-GAD (*autoantibodies to glutamic acid decarboxylase*) — przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego

Wykonane badania immunologiczne u pacjentki wykazały obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych: przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD, *autoantibodies to glutamic acid decarboxylase*) 14 IU (norma < 1 IU) oraz przeciwiinsulinowych (IAA, *insulin autoantibodies*) — 8% (norma do 6,5%). Interesującym wydaje się również obecność przeciwciał u rodziców pacjentki. U ojca stwierdzono dodatnie miano przeciwciał anty-GAD — 10,6 IU, a u matki IAA — 40,9%. U córki badanej pacjentki nie stwierdzono obecności przeciwciał anty-GAD i IAA. Wartości C-peptydu w surowicy na czczo i obecność przeciwciał w rodzinie przedstawiono w tabeli I.

Po stwierdzeniu obecności przeciwciał pacjentce, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2005 roku, zalecono intensywną funkcjonalną insulinoterapię, uzyskując dobre wyrównanie cukrzycy — HbA_{1c}: 5,6%. Dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 16 j./dobę, co stanowiło 0,3 j./kg m.c.

Omówienie

Cukrzyca typu 1 powstaje głównie w wyniku autoimmunologicznego uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych u osób genetycznie predysponowanych [1, 2]. Wystąpienie jawnych objawów poprzedza faza przedkliniczna, w której dochodzi do stopniowego niszczenia komórek β . Faza przedkliniczna może trwać różnie długo, a cukrzyca typu 1 może wystąpić w każdym wieku. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych identyfikują obecność tego procesu i są obecne u większości osób z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1 [3]. W powstaniu cukrzycy typu 2 główną rolę odgrywa predyspozycja genetyczna, związana z zaburzeniami sekrecji insuliny oraz opornością tkankową na jej działanie [4].

Szczególny problem diagnostyczno-kliniczny stanowią pacjenci z rzadziej występującymi typami cukrzycy, zarówno cukrzycy związanej z autosomalnie dominującym genetycznym upośledzeniem wydzielania in-

suliny — cukrzyca typu MODY, jak też z późno ujawniającą się cukrzycą typu 1 — LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) [5].

U części dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych. Częstość LADA wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 waha się w granicach 2,8–10% w różnych populacjach i jest wyższa w młodszych grupach wiekowych [6]. W badaniach własnych, w populacji miasta Białegostoku w 2003 roku, częstość tego typu cukrzycy w grupie osób z niedawno rozpoznaną cukrzycą w wieku 18–65 lat wynosiła około 9% [7].

Tuomi i wsp. [8] w 1999 roku zaproponowali, aby do tego typu cukrzycy zaliczyć osoby po 35. roku życia, z objawami klinicznymi tej choroby, u których w czasie nie krótszym niż 6 miesięcy od rozpoznania konieczne jest włączenie do leczenia insuliny.

Dotychczasowe próby opierające się głównie na analizie objawów klinicznych i zastosowanego leczenia wydają się niewystarczające [2]. Konieczność użycia do klasyfikacji wskaźników wskazujących na podłoże patofizjologiczne nie budzi żadnych wątpliwości [10].

U pacjentów z cukrzycą typu LADA występują dyskretnie cechy klinicznie towarzyszące początkowi choroby, bez skłonności do kwasicy ketonowej, ale z obecnością immunologicznych wskaźników charakterystycznych dla cukrzycy typu 1, które pozwalają na różnicowanie między typem 1 a 2 [11]. Jest to istotny problem kliniczny, szczególnie w grupie szczupłych pacjentów, w średnim wieku. Typowe cechy kliniczne cukrzycy typu LADA przedstawiono w tabeli II.

Ostatnie badania Tuomiego [12] wskazują na współwystępowanie cukrzycy typu 1 i 2 w rodzinach chorych na cukrzycę typu LADA.

Dokonywanie właściwego różnicowania w tej grupie chorych wymaga wykonania badań immunologicznych, które ze względu na koszt nie zawsze są dostępne. W tym przypadku trudności diagnostyczne doty-

Tabela II
Cechy późno ujawniającej się cukrzycy typu 1

Table II
Characteristic of LADA (latent autoimmune diabetes in adults)

Wiek wystąpienia powyżej 35. roku życia
Kliniczna prezentacja: szczupli pacjenci z cukrzycą typu 2
Niedostateczna kontrola glikemii za pomocą diety i doustnych leków hipoglikemizujących
Insulinozależność występuje zazwyczaj w ciągu pierwszych miesięcy, ale może się również pojawić dopiero po 10 latach choroby
Niskie stężenia C-peptydu na czczo i po stymulacji glukagonem
Obecność przeciwciał ICA i/lub anty-GAD i/lub IAA
Allele HLA typowe dla cukrzycy typu 1
Obecność innych chorób autoimmunologicznych
ICA (<i>antiislet autoantibodies</i>) — przeciwciała przeciw wyspom; anty-GAD (<i>autoantibodies to glutamic acid decarboxylase</i>) — przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego; IAA (<i>insulin autoantibodies</i>) — przeciwciała przeciwko insulinie

czyły różnicowania między cukrzycą typu 2 a cukrzycą typu 1 u osób dorosłych. Obserwowane objawy towarzyszące ujawnieniu się cukrzycy, wartości glikemii, brak zaburzeń biochemicznych związanych z niedoborem insuliny oraz wywiad cukrzycy typu 2 u rodziców chorej wskazywał na możliwość występowania u tej pacjentki cukrzycy typu 2 lub MODY. Jednak obecność wskaźników cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym, graniczne stężenia C-peptydu w teście glukagonowym oraz korzystny wpływ insulinoterapii na metaboliczne wyrównanie cukrzycy pozwolił na rozpoznanie cukrzycy typu LADA.

Przedstawiony przez autorów przypadek jest przykładem diagnostyki pacjentki z późno ujawniającą się cukrzycą typu 1 oraz jej skutecznego leczenia. Obserwowana u pacjentki oraz członków jej rodziny obecność

przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych, wskazuje na znaczenie zarówno czynników immunologicznych, jak i genetycznych w powstawaniu tego rodzaju cukrzycy typu 1.

Piśmiennictwo

1. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
2. Gale EA. The discovery of type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 217–226.
3. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RD. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Clin Chim Acta* 2005; 354: 35–40.
4. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.
5. Szepietowska B, Szlachowska M, Gorska M, Stepien A, Kinalska I. Clinical, biochemical and immunological characteristic of diabetes type I, LADA, diabetes type II, and MODY patients. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 108: 1177–1184.
6. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
7. Szepietowska B, Szlachowska M, Puch U i wsp. Częstość występowania przeciwciał anty-GAD i IAA w grupie osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą w wieku 19–65 lat na terenie miasta Białegostoku w roku 2003. *Diabetol Pol* 2005; 12: –94.
8. Tuomi T, Carlsson A, Li H i wsp. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
9. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 2): B59–B64.
10. Boitard C, Efedic S, Ferrannini E, Henquin JC, Steiner D. A tale of two cousins: type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S1–S3.
11. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ i wsp. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005; 48: 2206–2212.
12. Tuomi T. Diabetes 1 and Type 2 diabetes. What do they have in common? *Diabetes* 2005; 54 (supl. 2): S40–S45.