

Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej
Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą
w Gliwicach

Prawidłowe rozpoznanie cukrzycy typu LADA — to ciągle jeszcze aktualny problem

The correct diagnosis of LADA type diabetes is still a current problem

ABSTRACT

Diabetes, one of the most commonly seen metabolic disorders. Type LADA diabetes is a form of autoimmune-mediated diabetes in adults. The progression destruction of β cell is slower than in type 1 diabetes. Patients with type LADA diabetes present a better preserved β cell function than those with classic type 1 diabetes. In practice, LADA is often misdiagnosed and as a consequence not properly treated. In differentiating, it is important to state the presence of at least one of four circulating autoantibodies to pancreatic islet cell antigens. Early insulin treatment in LADA leads to better preservation of metabolic control and to protection of the β -cell function.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 1, 36–40

Key words: type LADA diabetes, autoantibodies, C-peptide

STRESZCZENIE

Cukrzyca jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych. Cukrzyca typu LADA jest postacią cukrzycy autoimmunologicznej u dorosłych. Postęp destrukcji komórek β jest w niej wolniejszy niż w cukrzycy typu 1. Pacjenci z cukrzycą typu LADA mają lepiej zachowaną funkcję komórek β niż ci z klasyczną cukrzycą typu 1. W praktyce LADA jest często błędnie diagnozowana i — w konsekwencji — nie jest właściwie leczona. Przy różnicowaniu ważne jest stwierdzenie obecności co najmniej jednego z czterech autoprzeciwciał przeciwko antygenom komórek wysp trzustkowych. Wczesne leczenie insuliną w cukrzycy typu LADA prowadzi do lepszej kontroli metabolicznej i do ochrony funkcji komórek β .

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 1, 36–40

Słowa kluczowe: cukrzyca typu LADA, autoprzeciwciała, C-peptyd

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

WPROWADZENIE

Obecnie ciągle jeszcze używa się obowiązującego od 1999 roku podziału cukrzycy na cztery typy:

- cukrzycę typu 1 (*type 1 diabetes*),
- cukrzycę typu 2 (*type 2 diabetes*),
- inne specyficzne typy cukrzycy (*other specific types diabetes*),
- ukrzycę ciążarnych (*gestational diabetes mellitus*).

Rozwój możliwości diagnostycznych sprawił, że podział ten wymaga weryfikacji. Coraz więcej jest doniesień o występowaniu postaci cukrzycy niedających się jednoznacznie zaszeregować, dlatego istnieje konieczność rewizji aktualnie obowiązującej klasyfikacji [1, 2].

Jedną z postaci cukrzycy, której diagnostyka w praktyce klinicznej sprawia problemy, jest autoimmunologiczna utajona cukrzyca dorosłych (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) [3–5]. Ten typ cukrzycy charakteryzuje powolna destrukcja komórek β . Ponieważ pacjenci z cukrzycą typu LADA w chwili rozpoznania nie wymagają zwykle stosowania insuliny, albo to zapotrzebowanie jest u nich bardzo małe, często diagnozowani są jako chorzy z cukrzycą typu 2.

Należy jednak zwrócić uwagę na pewne cechy, które winny sugerować weryfikację takiego podejrzenia. Jednym z takich wskaźników jest wiek badanych. Cukrzyca typu LADA ujawnia się zwykle u pacjentów młodszych, najczęściej pomiędzy 25.–30. a 45.–50. rokiem życia. U osób tych zwykle nie występuje otyłość [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) < 25 kg/m²]. Wywiad rodzinny dotyczący występowania cukrzycy jest zazwyczaj ujemny [6]. Często stwierdza się współwystępowanie schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, najczęściej jest to stan zapalny tarczycy [7]. Tak więc u pacjentów charakteryzujących się takimi cechami, u których ujawnia się cukrzyca lub stan przedcukrzycowy, konieczna jest bardzo staranna diagnostyka zmierzająca do ustalenia typu cukrzycy. Do rozpoznania cukrzycy typu

LADA wystarczające jest stwierdzenie obecności autoprzeciwciał przeciwtrzustkowych, najczęściej w pierwszej kolejności oznacza się miano anty-GAD [8–13].

Pewnym problemem może być ocena stężenia peptydu C. Jest on wytwarzany w ilości zależnej od ilości wytwarzanej insuliny i jest najlepszym wskaźnikiem do pomiaru endogennego wydzielania insuliny u chorych na cukrzycę [14]. Peptyd C odgrywa ważną klinicznie rolę w różnicowaniu między typem 1 a typem 2 cukrzycy. Niskie podstawowe stężenie peptydu C może być kryterium zakwalifikowania pacjentów początkowo zdiagnozowanych jako chorych na cukrzycę typu 2 do grupy chorych na cukrzycę typu 1. U chorych z cukrzycą typu LADA ocena stężenia peptydu C musi uwzględniać czas trwania procesu chorobowego. Ponieważ mechanizm autodestrukcji komórek β przebiega wolniej niż w „klasycznej” cukrzycy typu 1, stężenie tego peptydu w chwili ujawnienia się zaburzeń homeostazy glukozy może się mieścić w granicach normy i dopiero z czasem obserwuje się jego obniżanie. Dlatego też najbardziej miarodajnym wskaźnikiem rozpoznania cukrzycy typu LADA jest stwierdzenie obecności autoprzeciwciał. Należy jednak pamiętać, że we wczesnym okresie miano tych autoprzeciwciał może nie być tak wysokie jak się to stwierdza w cukrzycy typu 1, dopiero z czasem obserwuje się narastanie tego miana. Tak więc zdiagnozowanie typu cukrzycy w grupie młodych dorosłych pacjentów wymaga szczególnej uwagi. W grupie tej należy także pamiętać o możliwości występowania cukrzycy typu MODY (*maturity onset diabetes of the young*).

Problemy związane z rozpoznawaniem cukrzycy typu LADA ilustrują przedstawione przypadki.

OPIS PRZYPADKÓW

■ Przypadek 1

Pacjentka, 40-letnia, zgłosiła się na konsultację diabetologiczną. W wywiadzie nie

stwierdzono rodzinne obciążenie występowaniem cukrzycy. Dwukrotnie rodziła, ostatni poród 9 lat temu, waga dzieci około 3,5 kg. Budowa ciała prawidłowa, bez otyłości. Z wywiadu wynikało, że od jesieni 2016 roku jej samopoczucie się pogorszyło, była osłabiona. W kwietniu 2017 roku w ramach badań okresowych wykonano badanie moczu, w którym stwierdzono obecność cukru. Pacjentka trafiła do szpitala. Przy przyjęciu stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) wynosiło 11,9%, stwierdzono cukromocz i acetonurie. Stężenia cukru we krwi w profilu dobowym wahały się w granicach 334,6–180,0 mg/ml (18,6–10,0 mmol/l). Rozpoznano cukrzycę typu 2. Włączono insulinoterapię (Gensulin R 3 × dziennie, po 4–6 j. do posiłków; Gensulin N 4 j. wieczorem). Pacjentka nie była przeszkolona w zakresie regulowania dawek insuliny. Po wypisaniu ze szpitala stężenia cukru w samokontroli wahały się w granicach 220–320 mg/dl (12,2–17,8 mmol/l).

W czerwcu 2017 roku na zlecenie lekarza opieki podstawowej wykonano badania kontrolne: stężenie peptydu C — 0,74 ng/ml; miano anty-GAD > 2000 IU/ml; HbA1c — 8,2%. Lekarz zmienił preparaty insuliny na Lantus Solo Star 10 j. wieczorem oraz Novo Rapid po 4 j. do posiłków. Ponieważ w samokontroli nadal utrzymywały się wysokie glikemie, pacjentka zgłosiła się do gabinetu diabetologicznego. W czasie wizyty 11 grudnia 2017 roku stwierdzono stężenie cukru we krwi wynoszące 220 mg/dl (12,2 mmol/l). Zalecono zwiększenie dawek insuliny. Przeprowadzono edukację w zakresie regulacji dawek. Zlecono konsultację dietetyka. Pobrano badania laboratoryjne. Miano autoprzeciwciał anty-TPO — 225,6 IU/ml; hormony tarczycy w normie. Ponieważ pacjentka prowadzi bardzo aktywny tryb życia, zgłosiła chęć przejścia na pompę insulinową oraz ciągły pomiar glukozy. Ustalono spotkanie za 3 dni celem omówienia możliwości wdrożenia takiej terapii.

■ Przypadek 2

Pacjentka, 23-letnia, z bardzo obciążającym wywiadem okołoporodowym (wczesniactwo, niedotlenienie z cechami porażenia mózgowego). Pacjentka przeszła skuteczną rehabilitację, pozostał jedynie niedowład kończyny górnej prawej oraz problemy okulistyczne (ślepotą jednego oka oraz nadciśnienie śródgałkowe w oku drugim). Obecnie studiuje. W ramach przygotowywania do zabiegu okulistycznego wykonane zostały badania, w tym krzywa po doustnym obciążeniu glukozą. Stwierdzono patologiczny przebieg krzywej, stężenie cukru we krwi wyniosło: 0' — 132 mg/dl; 60' — 312,5 mg/dl; 120' — 330 mg/dl (0' — 7,3 mmol/l; 60' — 17,3 mmol/l; 120' — 18,3 mmol/l). Drobną zabieg okulistyczny został wykonany 24 listopada 2017 roku, a pacjentce zalecono konsultację diabetologiczną. Do gabinetu diabetologicznego zgłosiła się 4 grudnia 2017 roku. Przy przyjęciu stan ogólny pacjentki określono jako dobry, odnotowano szczupłą budowę ciała. W czasie wizyty stężenie cukru oznaczone glukometrem wyniosło 154 mg/dl (8,5 mmol/l) po niewielkim posiłku. Przeprowadzono edukację w zakresie samokontroli. Pobrano badania i zlecono konsultację dietetyka. Zalecono stały kontakt mailowy z diabetologiem. W uzyskanych po kilku dniach wynikach stwierdzono stężenie peptydu C mieszczące się jeszcze w granicach normy (1,8 ng/ml), jednak miano autoprzeciwciał anty-GAD było podwyższone (382,6 IU/ml). Wyniki samokontroli były w granicach 138–184 mg/dl (7,7–10,2 mmol/l). Jednorazowo, po błędzie dietetycznym, odnotowano stężenie cukru 212 mg/dl (11,8 mmol/l). W tej sytuacji zdecydowano się na włączenie analogu o działaniu przedłużonym, w dawce 2–4 jednostek wieczorem.

OMÓWIENIE

■ Przypadek 1

W tym przypadku rozpoznanie cukrzycy typu LADA nie budzi wątpliwości. Niepokojące jest jednak późna diagnoza oraz pierwotnie

błędna klasyfikacja typu cukrzycy. Wydaje się, że istniało wiele danych, by możliwe było wcześniejsze wykrycie choroby, a w każdym razie jej obraz w chwili rozpoznania ewidentnie przemawiał za cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym. Stosunkowo młody wiek pacjentki (objawy manifestujące się złym samopoczuciem pojawiły się w 39. rż.), niewystępowanie cukrzycy w rodzinie, niewystępowanie otyłości, obecność cukromoczu i acetonurii w chwili przyjęcia do szpitala — wszystko to przemawiało przeciwko rozpoznaniu cukrzycy typu 2 i winno było skłonić do oznaczenia stężenia peptydu C oraz miana autoprzeciwciał przeciwwyspowych.

■ **Przypadek 2.**

W tym przypadku można by rozważać rozpoznanie cukrzycy typu 1. Wydaje się jednak, że stosunkowo wysokie stężenie peptydu C oraz niezbyt wysokie miano autoprzeciwciał anty-GAD przemawiają raczej za rozpoznaniem powoli rozwijającej się cukrzycy typu LADA. Ponieważ zastosowanie leczenia dietetycznego nie pozwoliło na normalizację glikemii i podwyższone stężenia cukru we krwi utrzy-

mywały się zwłaszcza w godzinach rannych, zdecydowano się na włączenie małej dawki analogu długodziałającego. Taka decyzja poddyktowana była także tym, że wielu autorów zwraca uwagę, iż wczesne włączenie insulino-terapii może spowolnić proces autoimmunologicznej destrukcji komórek β [15–17].

WNIOSKI

Diagnostyka typów cukrzycy w grupie młodych dorosłych wymaga szczególnej uwagi. Bardzo ważne jest staranne zebranie wywiadu, ocena stanu somatycznego oraz wykonanie badania stężenia peptydu C oraz ocena miana autoprzeciwciał przeciwwyspowych (w pierwszej kolejności zwykle anty-GAD). Zaniechanie tych zaleceń prowadzi do wdrożenia błędnej terapii, dotyczy to zwłaszcza zastosowania pochodnych sulfonylmocznika, które mogą aktywować procesy autoimmunizacji.

Obecnie trwają jeszcze dyskusje, czy cukrzycę typu LADA należy traktować jako odrębny typ, czy też jako postać cukrzycy typu 1 [18, 19]. Wydaje się, że w codziennej praktyce klinicznej nie ma to istotnego znaczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Malecki M, Skupień J. Problems in differential diagnosis of diabetes types. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(7-8): 435–440, indexed in Pubmed: [18714740](#).
2. Otto-Buczowska E. Cukrzyca – ale jaka? Problemy diagnostyczne i obserwacje własne. *Diabetologia po Dyplomie.* 2015; 12(3): 20–27.
3. Chwalba A, Otto-Buczowska E. Type LADA (Latent Autoimmunological Diabetes in Adults) as important diagnostic problem in general medical practice: Case presentation. *Med Metabol.* 2015; 19(4): 34–40.
4. Szlachowska M. Cukrzyca typu LADA — definicja, diagnostyka i leczenie. *Diabet Prakt.* 2008; 9: 145–151.
5. Szepietowska B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Krętowski A, et al. Endocrine autoimmunity in patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) — association with HLA genotype. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(2): 197–201, doi: [10.5603/EPa2016.0017](#), indexed in Pubmed: [26884287](#).
6. Lutgens MW, Meijer M, Peeters B, et al. Easily obtainable clinical features increase the diagnostic accuracy for latent autoimmune diabetes in adults: an evidence-based report. *Prim Care Diabetes.* 2008; 2(4): 207–211, doi: [10.1016/j.pcd.2008.08.003](#), indexed in Pubmed: [18815086](#).
7. Jin P, Huang G, Lin J, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(5): 587–592, doi: [10.1111/j.1365-2265.2011.03976.x](#), indexed in Pubmed: [21470281](#).
8. Brophy S, Davies H, Dunseath G, et al. Experience of the introduction of routine antibody testing in primary care and of running a trial for latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 93(1): e49–e52, doi: [10.1016/j.diabres.2011.04.004](#), indexed in Pubmed: [21529979](#).

9. Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(6): 615–622, doi: [10.1002/dmrr.2779](https://doi.org/10.1002/dmrr.2779), indexed in Pubmed: [26787598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26787598/).
10. Majkowska L. Cukrzyca LADA – nowe spojrzenie na autoimmunologiczne podłoże cukrzycy. *Diabetologia na co dzień.* 2011; 3(24): 18–19.
11. van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titres: their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008; 25(2): 117–125, doi: [10.1111/j.1464-5491.2007.02316.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02316.x), indexed in Pubmed: [18028440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18028440/).
12. Weber P, Ambrosova P, Canov P, et al. GAD antibodies in T1D and LADA--relations to age, BMI, c-peptide, IA-2 and HLA-DRB1*03 and DRB1*04 alleles. *Adv Gerontol.* 2011; 24(2): 312–318, indexed in Pubmed: [21957594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21957594/).
13. Zhang S, Sun Qi, Feng K, et al. Clinical, biochemical, and immunological characteristics of newly diagnosed nonobese diabetic patients aged 18-45 years in China. *J Diabetes Complications.* 2012; 26(1): 40–43, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2011.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.11.009), indexed in Pubmed: [22226483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226483/).
14. Otto-Buczowska E. The clinical utility of C-peptide measurement in diabetology. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism.* 2015; 20(2): 63–68, doi: [10.18544/peadm-20.02.0004](https://doi.org/10.18544/peadm-20.02.0004).
15. Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 9: 1–81, doi: [10.1002/14651858.cd006165.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd006165.pub3).
16. Jachimowicz-Duda O, Zorena K, Myśliwiec M. Zastosowanie małych dawek insuliny długodziałającej jako skutecznej terapii w cukrzycy typu LADA — opisy przypadków. *Diabetologia Kliniczna.* 2014; 3(2): 79–83.
17. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, et al. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164(2): 239–245, doi: [10.1530/EJE-10-0901](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0901), indexed in Pubmed: [21088056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088056/).
18. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(11): 674–686, doi: [10.1038/nrendo.2017.99](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99), indexed in Pubmed: [28885622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885622/).
19. Hummel M, Fuchtenbusch M. [Type 1 diabetes, LADA, "double diabetes" - differential diagnosis and therapy]. *MMW Fortschr Med.* 2017; 159(8): 52–55, doi: [10.1007/s15006-017-9579-4](https://doi.org/10.1007/s15006-017-9579-4).