

# Cukrzyca typu LADA – to znaczy?

\*Ewa Otto-Buczowska<sup>1</sup>, Marzena Marciniak-Brzezińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą, Gliwice

<sup>2</sup>Centrum Medyczne Gliwice s.c. NZOZ, Przychodnia lekarska G.H. Mekle, Gliwice

## TYPE LADA DIABETES – WHAT DOES HIS MEAN?

### Summary

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) makes between 10 and 30% of type 2 diabetes clinical cases. Patients are typically diagnosed after 35 years of age and are often misdiagnosed as type 2 diabetes.

Type LADA diabetes is a form of autoimmune-mediated diabetes in adults. From a pathophysiological perspective, it is more closely related to type 1 DM, and some have even used the term type 1.5 diabetes to refer to it; however, it is most often misdiagnosed and as a consequence not properly treated as type 2 diabetes.

Genetic heterogeneity in LADA is linked to various degrees of autoimmune activity and may be partly distinct from both type 1 and type 2 diabetes.

Patients with LADA present with more preserved  $\beta$ -cell function than those with classic type 1 diabetes. The diagnosis of LADA 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 month after diagnosis.

Patients with LADA had lower BMI, fasting C peptide level and insulin, and at the same time were less insulin resistance (HOMA-IR) compared to those with type 2 diabetes.

Early insulin treatment in LADA leads to better preservation of metabolic control and to protect  $\beta$ -cell function.

Key words: type LADA diabetes,  $\beta$ -cells autoimmune destruction, insulinotherapy

### WPROWADZENIE

Dawniej wyróżniano dwa typy cukrzycy: cukrzycę typu młodzieńczego i cukrzycę dorosłych. Później zaczęto używać określeń: cukrzyca insulinozależna (IDDM – *insulin-dependent diabetes mellitus*) oraz cukrzyca insulinozależna (NIDDM – *non-insulin-dependent diabetes mellitus*), przy czym ten drugi typ dzielono na postać bez otyłości (*non-obese*) oraz z otyłością (*obese*). W miarę rozwoju możliwości diagnostycznych, wprowadzenia możliwości badań hormonalnych i oznaczania sekrecji insuliny endogennej, badań genetycznych, a także badań immunologicznych umożliwiających ocenę miana autoantyciał, następowała weryfikacja podziału typów cukrzycy. W chwili obecnej wyróżniamy bardzo wiele typów cukrzycy, chociaż jeszcze oficjalnie obowiązuje podział na cztery typy, ale zmiana tego to chyba kwestia najbliższego czasu (1-4).

Jednym z typów cukrzycy sprawiającym w praktyce codzienne trudności diagnostyczne jest powoli rozwijająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u dorosłych (ang. *Latent Autoimmune Diabetes in Adults* – LADA). Cukrzyca ta, podobnie jak cukrzyca typu 1, rozwija się na podłożu procesów autoimmunologicznych. Często jednak jest błędnie rozpoznawana jako cukrzyca typu 2.

Cukrzyca typu LADA najczęściej rozpoznawana jest u młodych dorosłych pacjentów, pomiędzy 35-40 rokiem życia. Ten typ cukrzycy charakteryzuje powolna destrukcja komórek  $\beta$ . Ponieważ pacjenci ci w chwili rozpoznania nie wymagają zwykle stosowania insuliny, albo to zapotrzebowanie jest bardzo małe, często diagnozowani są jako chorzy z cukrzycą typu 2.

Uwagę jednak zwrócić powinien stosunkowo młody, jak na cukrzycę typu 2, wiek pacjenta (najczęściej przed 40 rokiem życia), niewystępowanie otyłości i niewystępowanie cukrzycy w rodzinie. Zwrócić uwagę należy także na występowanie w wywiadzie schorzeń o podłożu autoimmunologicznym (5).

Czasem jednak, jeśli glikemia w czasie rozpoznania jest wysoka, pacjenci ci diagnozowani są jako chorzy z cukrzycą typu 1 (4, 6). Charakterystyczne jest w tym przypadku bardzo szybkie obniżanie się zapotrzebowania na insulinę. Dłuższe okresy takiego wyraźnego obniżenia zapotrzebowania na insulinę są wskazówką dla weryfikacji rozpoznania cukrzycy typu 1.

Uwagi wymagają również przypadki bardzo powolnego rozwoju nietolerancji glukozy. W różnicowaniu z cukrzycą typu 2 bardzo ważną wskazówką diagnostyczną jest rodzinne występowanie cukrzycy. W cukrzyce typu LADA wywiad rodzinny w kierunku występowania cu-

krzycy jest zwykle ujemny. Jeśli stwierdza się obciążenie występowaniem cukrzycy typu 2, nadciśnienia, otyłości ze strony obojga rodziców, a pacjent wykazuje również cechy zespołu metabolicznego (otyłość, nadciśnienie, dyslipidemię) diagnostyka powinna być skierowana w kierunku cukrzycy typu 2.

Jeśli wywiad rodzinny wskazuje na częste występowanie cukrzycy ze strony jednego z rodziców, a chorzy członkowie rodziny nie są otyli, to diagnostyka winna iść w kierunku cukrzyc monogenowych (typ MODY). W takich przypadkach konieczne jest przeprowadzenie badań immunologicznych oraz genetycznych.

Ostateczne rozpoznanie potwierdzają badania: stopniowe obniżanie się sekrecji insuliny endogennej, a także obecność autoprzeciwciał, zwłaszcza przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) (6-9).

Zdaniem niektórych autorów miano autoprzeciwciał jest wyższe u pacjentów z ostatecznym rozpoznaniem cukrzycy typu LADA niż u chorych z cukrzycą typu 1. U starszych pacjentów często spotykamy wzrost miana przeciwciał przeciwko fosfatazie tyrozynowej (anty-IA2).

Niektórzy autorzy zwracają również uwagę, że wysokie miano autoprzeciwciał w cukrzycy typu LADA utrzymuje się dłużej niż w cukrzycy typu 1 (10). Prawdopodobnie ma to związek z wolniejszą destrukcją komórek  $\beta$ .

Bardzo istotna w rozpoznaniu cukrzycy typu LADA jest wielkość sekrecji insuliny, mierzona jej wydzielaniem po dożylnym obciążeniu glukozą lub stężeniem peptydu C w teście z glukagonem (6). Stężenie C-peptydu w cukrzycy typu LADA jest niższe niż w cukrzycy typu 2 (11, 12).

Za jedną z charakterystycznych cech cukrzycy typu LADA uważa się związek tej postaci ze zmiennością genów głównego układu zgodności tkankowej HLA klasy II (13).

Pomimo wielu badań ciągle jeszcze do wyjaśnienia pozostaje wiele problemów związanych z patogenezą cukrzycy typu LADA (14-18).

Obecnie, obok cukrzycy typu LADA wymieniany jest też typ LADY (ang. *latent autoimmune diabetes in youth*), występujący u młodszych pacjentów.

## LECZENIE

U wielu pacjentów z cukrzycą typu LADA, na skutek pierwotnego rozpoznania cukrzycy typu 2, leczenie rozpoczynane jest od pochodnych sulfonilomocznika, leczenie insuliną zlecane jest zwykle z opóźnieniem. Obecnie większość autorów stoi na stanowisku, że z uwagi na autoimmunologiczny charakter tego typu cukrzycy lekiem z wyboru jest insulina. Uważa się, że pochodne sulfonilomocznika mogą aktywować procesy autoimmunizacji. Insulinie przypisuje się funkcje ochronne w stosunku do komórek  $\beta$  (6, 19-21).

W zależności od dynamiki procesów autoimmunizacji pacjenci mogą przez pewien czas regulować swoją glikemię przez stosowanie diety oraz zwiększenie aktywności fizycznej, jednak z czasem wymagają włączenia insulinoterapii. Zapotrzebowanie na insulinę jest zwykle

niskie przez dłuższy okres czasu, jeśli pacjent stosuje zaleconą dietę i aktywność fizyczną. Konieczna jest jednak bardzo staranna samokontrola, bowiem trudno przewidzieć dynamikę procesów destrukcji komórek. Pacjent musi być bardzo dobrze wyedukowany, aby w odpowiednim momencie potrafił sam dostosować dawki insuliny do aktualnego zapotrzebowania. Ważne jest również, aby miał zapewniony łatwy kontakt z ośrodkiem specjalistycznym.

Coraz więcej jest sugestii zastosowania u chorych z cukrzycą typu LADA leczenia immunomodulującego z zastosowaniem rekombinowanego GAD65 (22, 23).

Dla ilustracji problemów diagnostycznych przedstawiony został opis kilku przypadków.

## PRZYPADEK 1.

Pacjent 46-letni zgłosił się na konsultację w poradni diabetologicznej. Z wywiadu wynikało, że przed trzema laty wystąpiło pogorszenie stanu zdrowia. Wystąpiło pragnienie, wielomocz, zaburzenia widzenia. Stwierdzono znaczną hiperglikemię (400 mg/dl; 22 mmol/l) oraz wysoki poziom HbA1c (9,3%). Włączono insulinę w dawce 0,3,5 j/kg masy ciała. Pacjent zastosował bardzo restrykcyjną dietę i zwiększył aktywność fizyczną, uzyskał obniżenie masy ciała (z 78 do 64 kg). Bardzo szybko zapotrzebowanie na insulinę obniżyło się i przerwano insulinoterapię. Włączono metforminę oraz pochodną sulfonilomocznika, leki pacjent otrzymywał przez rok, po czym odstawiono farmakoterapię. Pacjent nadal stosował dużą aktywność fizyczną oraz bardzo restrykcyjną dietę. Stężenia glukozy utrzymywały się na poziomie 110-120 mg/dl na czczo (6,1-6,7 mmol/l) i do 150 mg/dl (8,3 mmol/l) po posiłkach. W wykonywanych kilkakrotnie krzywych po doustnym obciążeniu glukozą stężenia glukozy na czczo utrzymywały się na poziomie 104-111 mg/dl (5,8-6,2 mmol/l), a 60 minut po obciążeniu do 265 mg/dl (14,7 mmol/l). Pacjent nadal nie otrzymywał leków. W dniu konsultacji stwierdzono szczupłą budowę ciała (BMI 21 kg/m<sup>2</sup>), poziom HbA1c 6,21%. W rozważaniach różnicowych pod uwagę wzięto cukrzycę typu LADA oraz typu MODY, chociaż ujemny wywiad rodzinny przemawiał raczej przeciwko temu ostatniemu rozpoznaniu. Wykonane badania potwierdziły rozpoznanie cukrzycy typu LADA. Za takim rozpoznaniem przemawiał obraz kliniczny: wiek pacjenta, niewystępowanie otyłości, powolne narastanie objawów, ujemny wywiad rodzinny. Badania laboratoryjne potwierdziły rozpoznanie: C-peptyd 1,08 ng/ml; bardzo wysokie miano przeciwciał anty GAD (> 2000 IE/ml). Zlecono prowadzenie samokontroli, włączono małą dawkę insuliny (8j analogu długodziałającego). Uzyskano poprawę wyrównania metabolicznego (poziom HbA1c 5,71%). Wykonane po pół roku kontrolne badanie autoprzeciwciał wykazało utrzymywanie się bardzo wysokiego miana anty-GAD i graniczne wartości przeciwciał ICA. Funkcja tarczycy była prawidłowa. Pacjent nie zgłaszał się do kontroli. W wykonanych po następnym półrocznym okresie badaniach stwierdzono wzrost poziomu HbA1c (6,62%), nieprawidłowy przebieg krzywej glikemicznej

po doustnym obciążeniu glukozą [stężenie glukozy na czczo 96 mg/dl (5,3 mmol/l); w 120 minucie po obciążeniu 314 mg/dl (17,4 mmol/l)], obniżenie poziomu peptydu C (0,69 ng/ml). Obok utrzymywania się bardzo wysokiego miana przeciwciał anty-GAD nastąpił wzrost miana przeciwciał przeciwtarczycowych (anty TPO 205,1 IU/ml) przy prawidłowym poziomie hormonów tarczycy. W tej sytuacji wdrożono intensywną insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć, do dotychczas stosowanego leczenia dołączono insulinę szybkodziałającą do posiłków. Zalecono konsultację endokrynologiczną. Obraz kliniczny wskazuje na rozwój procesów autoimmunizacji, w związku z czym zaplanowano diagnostykę w kierunku celiakii, ewentualnie innych schorzeń autoimmunologicznych.

#### PRZYPADK 2.

Pacjent 38-letni zgłosił się na konsultację w poradni diabetologicznej. Z wywiadu wynikało, że od roku leczony jest mieszanką insulinową w dwóch stałych dawkach (30j/dobę). W czasie wizyty stwierdzono stężenie glukozy 400 mg/ml, masywny cukromocz bez acetonurii. Podano korektę z szybkodziałającego analogu, uzyskując obniżenie stężenia glukozy we krwi do 200 mg/dl. Pacjent szczupły, BMI 22,0; obwód talii 89 cm, RR 120/70 mmHg.

Wyniki badań laboratoryjnych: HbA1c 8,52%; C-peptyd 0,69 ng/ml; autoprzeciwciała: ICA ujemne; a/GAD 1183 U/ml; TSH 0,83 mU/l; fT4 17,11 pmol/l; fT3 5,54 pmol/l.

Zastosowano: leczenie dietetyczne oraz intensywną insulinoterapię: mieszanki insulinowe 2 x dziennie oraz insulinę krótkodziałającą 1-2 x dziennie (łączna dawka 52 j/dobę). Zalecono prowadzenie samokontroli i regulację dawek insuliny. Po 2 miesiącach uzyskano poprawę wyników. Poziom HbA1c 5,7%; C-peptyd 1,23 ng/ml. Utrzymano leczenie.

W omawianym przypadku są podstawy do rozpoznania cukrzycy typu LADA. Wskazuje na to wiek pacjenta (ujawnienie się cukrzycy w 37 roku życia); należna masa ciała; obniżona, ale obecna sekrecja insuliny endogennej; niewystępowanie rodzinnego obciążenia cukrzycą. Rozpoznanie potwierdza bardzo wysokie miano przeciwciał anty-GAD.

#### PRZYPADK 3.

Pacjent 37-letni, o szczupłej budowie ciała, u którego przed trzema laty, w czasie badań okresowych stwierdzono podwyższone stężenie glukozy we krwi [na czczo 120 mg/dl (6,7 mmol/l)], po obciążeniu 300 mg/dl (16,7 mmol/l)]. Włączono preparat metforminy. Utrzymywały się podwyższone stężenia glukozy na czczo, ale po posiłkach były prawidłowe. Po 3 latach nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia pacjenta. Wystąpiło pragnienie, wielomocz. Stężenie glukozy we krwi na czczo do 200 mg/dl (11,1 mmol/l); po posiłkach 400 mg/dl (22,0 mmol/l). Pacjenta skierowano do konsultacji diabetologicznej. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano cukrzycę typu LADA. Włączono intensywną

insulinoterapię. Zlecono leczenie dietetyczne i zwiększenie aktywności fizycznej. Badania laboratoryjne potwierdziły rozpoznanie cukrzycy typu LADA. Poziom C-peptydu 0,98 ng/ml; miano autoprzeciwciał anty-GAD 437,56 IE/ml.

#### OMÓWIENIE

Zaprezentowane przypadki potwierdzają konieczność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku cukrzycy typu LADA, zwłaszcza u pacjentów, u których cukrzyca ujawnia się między 30 a 50 rokiem życia, a którzy nie wykazują fenotypowych cech cukrzycy typu 2. Rozstrzygające jest stwierdzenie wysokiego miana autoprzeciwciał, głównie anty-GAD. Wczesne rozpoznanie tego typu cukrzycy jest ważne z uwagi na konieczność wczesnego włączenia terapii insuliną dla osłony funkcji komórek  $\beta$ . □

#### Piśmiennictwo

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl. 1): S62-69.
2. Jarosz-Chobot P, Otto-Buczkowska E: Dylematy diagnostyczne w różnicowaniu postaci cukrzycy. [W:] Otto-Buczkowska E (red.): *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Cornetis, Wrocław 2009, 114-122.
3. Małeckie M, Skupień J: Problems in differential diagnosis of diabetes types. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 435-440.
4. Otto-Buczkowska E, Jarosz-Chobot P, Machnica L: Diabetes mellitus type 1, type 2 or type 1.5-dilemmas in making proper diagnosis. *DDK/ECD* 2008; 8(3): 91-94.
5. 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: 587-592.
6. Szlachowska M: Cukrzyca typu LADA – definicja, diagnostyka i leczenie. *Diabet Prakt* 2008; 9: 145-151.
7. 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: e49-52.
8. Hawa MI, Kolb H, Schloot N et al.: Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36: 908-913.
9. Szepietowska B, Głębocka A, Puch U et al.: Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Arch Med Sci* 2012; 8: 491-495.
10. Djekic K, Mouzeyan A, Ipp E: Latent autoimmune diabetes of adults is phenotypically similar to type 1 diabetes in a minority population. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E409-413.
11. Lee SH, Kwon HS, Yoo SJ et al.: Identifying latent autoimmune diabetes in adults in Korea: the role of C-peptide and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: e62-65.
12. Sørgerd EP, Skorpen F, Kvaløy K et al.: Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia* 2012; 55: 1310-1318.
13. Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy K et al.: Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetes* 2010; 59: 302-310.
14. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA et al.: Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care* 2010; 33: 2062-2064.
15. Brophy S, Davies H, Mannan S et al.: Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006165.
16. Jin P, Huang G, Lin J et al.: Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults with thyroid autoimmunity. *Acta Diabetol* 2011; 48: 149-155.
17. Nambam B, Aggarwal S, Jain A: Latent autoimmune diabetes

in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes* 2010; 1: 111-115. **18.** Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N et al.: Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol* 2010; 47: 83-86. **19.** Majkowska L: Cukrzyca LADA – nowe spojrzenie na autoimmunologiczne podłoże cukrzycy. *Diabetologia na co dzień* 2011; 3:18-19. **20.** Poudel RR: Latent autoimmune diabetes of adults: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 (Suppl. 1): S41-46. **21.** Rosário PW, Reis JS, Fagundes TA et al.: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 52-58. **22.** Ludvigsson J: Therapy with GAD in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 307-315. **23.** Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C:  $\beta$ -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: 239-245.

nadesłano: 15.02.2013  
zaakceptowano do druku: 04.03.2013

*Adres do korespondencji:*  
*\*Ewa Otto-Buczowska*  
*ul. Jasnogórska 16/21, 44-100 Gliwice*  
*tel.: +48 605-362-588*  
*e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl*