

ANDRZEJ DYBAŁA¹, ANNA GRZYWA-CELIŃSKA¹, JERZY MOSIEWICZ¹,
WOJCIECH MYŚLIŃSKI¹, EWA RYMARZ¹

AUTOIMMUNOLOGICZNA CUKRZYCA DOROSŁYCH (LADA) –
OPIS PRZYPADKU

LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) – CASE REPORT

*ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ У ВЗРОСЛЫХ (LADA) –
ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ*

*ЛАТЕНТНИЙ АУТОИМУННИЙ ДИАБЕТ У ДОРОСЛИХ (LADA) –
ОПИС ВИПАДКУ*

¹Z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. J. M o s i e w i c z

W artykule przedstawiono przypadek 50-letniego mężczyzny z autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych uznawaną początkowo za cukrzycę typu 2. Obraz kliniczny oraz słaba reakcja na doustne leki hipoglikemizujące po upływie 6 miesięcy od rozpoznania cukrzycy nasunęły podejrzenie cukrzycy typu LADA.

SŁOWA KLUCZOWE: autoimmunologiczna cukrzyca dorosłych (LADA), insulinoterapia, przeciwciała przeciwko dekarboksylazie glutaminianowej.

KEY WORDS: latent autoimmune diabetes in adults (LADA), insulin therapy, glutamic acid decarboxylase antibodies.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), инсулинотерапия, антитела к глутаматдекарбоксилазе.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA), інсулінотерапія, антитіла до глутаматдекарбоксилази.

OPIS PRZYPADKU

Chory 50-letni, został skierowany do szpitala przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu objawów złego wyrównania metabolicznego cukrzycy (hiperglikemia 440 mg/dl, glikozuria). Od około 3-4 miesięcy chory odczuwał narastające osłabienie, wzmożone pragnienie, zaburzenia widzenia. Od około roku miał rozpoznaną cukrzycę insulinoniezależną (typu 2). Glikemia zapisywana przez pacjenta w zeszycie samokontroli wynosiła początkowo od 150-250mg/dl; w ciągu ostatnich 5-6 miesięcy pacjent zauważył stopniowe pogarszanie się jej dobowego profilu - hiperglikemia osiągała wartości w granicach 280-440mg/dl.

W chwili rozpoznania cukrzycy pacjent otrzymał w leczeniu metforminę (Siofor w dawce 2 x 500mg), oraz pochodną sulfonylomocznika (Glibetic w dawce 1 x 2mg). W warunkach leczenia w poz dawka metforminy była stopniowo zwiększana do 3 x 850 mg, natomiast dawka pochodnej sulfonylomocznika do 1 x 4mg/dobę – nie uzyskano jednak poprawy profilu glikemii. Oprócz cukrzycy chory nie był leczony systematycznie z żadnego powodu. W wywiadzie rodzinnym podawał występowanie choroby *Hashimoto* u matki oraz siostry.

W chwili przyjęcia do Kliniki Chorób Wewnętrznych stan ogólny pacjenta był dość dobry. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niewielkiego stopnia cechy odwodnienia – suchość skóry i błon śluzowych. Ciśnienie tętnicze krwi było prawidłowe i wynosiło 130/70 mmHg, akcja serca była miarowa o częstości 92/min., nad płucami obecny był prawidłowy szmer pęcherzykowy. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań od normy. Ciężar ciała wynosił 82,1 kg, indeks masy ciała (BMI)-26,0 kg/m². Elektrokardiogram spoczynkowy był prawidłowy. Rytm zatokowy o częstości 90/min. Normogram.

W badaniach laboratoryjnych takich jak: morfologia krwi, stężenie sodu, potasu i magnezu w surowicy krwi nie stwierdzono odchyłań od normy. Aktywność transaminaz oraz parametry wydolności nerek (mocznik i kreatynina), jak również stężenie TSH były prawidłowe. Stężenie glukozy w krwi żyłnej było znacznie podwyższone i wynosiło 436 mg/dl. W analizie moczu stwierdzono cukromocz (++++), aceton był nieobecny. Wykazano również nieprawidłowości w profilu lipidowym surowicy krwi – cholesterol całkowity wynosił -170 mg/dl, trójglicerydy-165 mg/dl, cholesterol frakcji LDL-96 mg/dl, frakcji HDL-41 mg/dl.

W trakcie hospitalizacji oznaczono poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), który wynosił 12,6%. Wykonano również badania mające na celu ustalenie typu cukrzycy - stężenie peptydu C było nieznacznie obniżone i wynosiło – 0,76 ng/ml (norma 0,81-3,9 ng/ml). Wynik oznaczenia przeciwciał przeciwko dekarboksylazie glutaminianowej (anty GAD) był dodatni (+). Chorego oceniano również pod kątem możliwych przewlekłych powikłań cukrzycy. Badanie okulistyczne, neurologiczne oraz badania w kierunku nefropatii cukrzycowej nie wykazały obecności cech przewlekłych powikłań cukrzycy.

Zmieniono dotychczasowy schemat leczenia wdrażając insulinoterapię w modelu wielokrotnych wstrzyknięć, przeprowadzono również kompleksową edukację pacjenta w zakresie zasad żywienia w cukrzycy, roli aktywności fizycznej oraz praktycznych zasad insulinoterapii uzyskując stopniową poprawę dobowego profilu glikemii. W ostatnich dniach hospitalizacji pacjent czuł się dobrze, ustąpiły objawy kliniczne związane ze złym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy. Glikemia na czczo wahała się w granicach 84 – 116 mg/dl, poposiłkowa 100-142 mg/dl. Ustalono następujący schemat dawkowania insuliny insulina aspart (NovoRapid) 10 j. przed śniadaniem,

8 j. przed obiadem oraz 6 j. przed kolacją, a także glargina (Lantus) jako insulina bazalna w dawce 12 j. o 21⁰⁰. Pacjent został przekazany do dalszego leczenia w poradni diabetologicznej. W trakcie kolejnych wizyt w poradni dokonano niewielkich zmian w poszczególnych dawkach insuliny. Stężenie HbA1c po 6 miesiącach od hospitalizacji obniżyło się do wartości 6,4 %.

OMÓWIENIE

Ustalenie typu cukrzycy u większości pacjentów nie stanowi problemu. Opisany przypadek jest przykładem cukrzycy typu LADA (latent autoimmune diabetes in adults) czyli cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych, która może niekiedy sprawiać problemy diagnostyczne i terapeutyczne. W opisanym przypadku późne ujawnienie się zaburzeń gospodarki węglowodanowej i niewielka nadwaga były przyczyną rozpoznania u pacjenta cukrzycy typu 2 oraz rozpoczęcia terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Słaba skuteczność leków doustnych po upływie 6 miesięcy od rozpoznania cukrzycy oraz występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym w rodzinie pacjenta stanowiły przyczynek do poszerzenia diagnostyki. Obniżone stężenie peptydu C oraz obecność przeciwciał anty GAD potwierdziły rozpoznanie cukrzycy LADA i wymusiły zmianę dotychczasowego sposobu leczenia. Wdrożenie insulinoterapii pozwoliło na opanowanie zaburzeń metabolicznych i trwałe utrzymanie normoglikemii.

Historia cukrzycy typu LADA sięga przełomu lat 80-tych i 90-tych ubiegłego stulecia. Zauważono wówczas, że niektórzy pacjenci z klinicznie rozpoznanym typem 2 cukrzycy mają w surowicy krwi obecne przeciwciała przeciwko wyspom trzustkowym. Chorzy cechowali się niższą masą ciała, niskim stężeniem peptydu C oraz brakiem skłonności do ketozy w momencie rozpoznania cukrzycy, jednakże po pewnym czasie wymagali leczenia insuliną [1, 7].

Trudno jednoznacznie ocenić częstość występowania cukrzycy typu LADA. Większość danych epidemiologicznych pochodzi z analizy stosunkowo niedużych populacji pacjentów. Badacze szwedzcy stwierdzili obecność przeciwciał przeciw wyspom trzustkowym u 10% chorych w przedziale wiekowym od 40-75 roku życia z rozpoznaną klinicznie cukrzycą typu 2 [9]. Podobne wyniki uzyskano w analizie subpopulacji chorych biorących udział w badaniu UKPDS oraz w badaniach prowadzonych przez *Tuomi* i wsp. [6, 8]. W tym ostatnim, obecność przeciwciał anty-GAD stwierdzono w 9,3% przypadków pacjentów powyżej 35 roku życia z fenotypowo cukrzycą typu 2 oraz 3,6% w grupie chorych z upośledzoną tolerancją glukozy [6].

Obraz kliniczny cukrzycy autoimmunologicznej dorosłych ma kilka charakterystycznych elementów. Typowy pacjent z cukrzycą typu LADA to szczupły dorosły, bez nadciśnienia tętniczego i powikłań cukrzycy w momencie jej rozpoznania, z niskim stężeniem peptydu C oraz obecnymi przeciwciałami przeciwko dekarboksylazie glutaminianowej (anty GAD).

Przeciwciała te uznawane są za marker immunologiczny cukrzycy typu LADA.

Zbierając wywiad rodzinny należy zwrócić uwagę na występowanie chorób o podłożu autoimmunologicznym u członków rodziny pacjenta. W momencie rozpoznania cukrzycy typu LADA nie ma bezwzględnej konieczności rozpoczynania insulinoterapii, co odróżnia ten typ cukrzycy od „klasycznej” cukrzycy typu 1 [2]. W typie LADA do autoimmunologicznego uszkodzenia wysp trzustkowych skutkującego ich niewydolnością dochodzi w sposób powolny, dlatego kliniczną zależność od insuliny pacjenci osiągają zwykle po upływie co najmniej 6 miesięcy od rozpoznania choroby [5].

Uwzględniając powyższe cechy kliniczne cukrzycy typu LADA *Pozzilli i Di Mario* zaproponowali praktyczny algorytm diagnostyczny cukrzycy typu LADA. Zdaniem autorów, obecność cech klinicznych LADA oraz dodatni wynik przeciwciał anty GAD potwierdza rozpoznanie. Ujemny wynik oznaczenia tych przeciwciał stanowi wskazanie do dalszej diagnostyki obejmującej m.in. oznaczenie stężenia peptydu C w warunkach podstawowych i po stymulacji glukagonem, oznaczenie innych przeciwciał (przeciwwyspowych, przeciwtarczycowych itd.), a także badania genetyczne [4].

Cukrzyca typu LADA, mimo powolnego przebiegu destrukcji wysp trzustkowych, prowadzi z czasem do rozwoju powikłań przewlekłych. W ostatnich latach podejmowano próby oceny częstości występowania powikłań makro- i mikronaczyniowych. W jednej z najnowszych prac *Myhill* i wsp. porównywali częstość występowania powikłań przewlekłych oraz śmiertelność całkowitą i z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą typu 2 oraz cukrzycą typu LADA. Stwierdzono, że w porównaniu z typem 2 cukrzycy, w typie LADA z podobną częstością występują powikłania ze strony układu krążenia, retinopatia oraz neuropatia cukrzycowa, odnotowano jednak mniejszą częstość powikłań nerkowych [3]. Nie wiadomo, w jakim stopniu na rozwój powikłań przewlekłych wpłynęło leczenie cukrzycy. Chorzy z typem LADA nierzadko przynajmniej na początku leczenia są dietą i lekami doustnymi. O ile nie budzi wątpliwości fakt, że insulinoterapia pozostaje dla tych osób leczeniem z wyboru, o tyle czas od początku rozpoznania do jej wdrożenia jest przedmiotem dyskusji w środowisku diabetologów, zwłaszcza w świetle licznych obecnie doniesień o protekcyjnym wpływie insuliny na funkcję komórek beta trzustki.

A. Dybała, A. Grzywa-Celińska, J. Mosiewicz, W. Myśliński, E. Rymarz

LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) – CASE REPORT

Summary

Diabetes seldom causes significant diagnostic problems. The report presents a case of 50-year-old male with LADA diabetes (latent autoimmune diabetes in adults). In this case, late onset of diabetes and increased patient's body weight were the cause of primary diagnosis of type 2 diabetes and treatment with oral antidiabetic drugs. Poor effectiveness of these drugs 6 months after

diagnosis of diabetes, as well as the presence of autoimmune diseases in family members, were the reason to perform further diagnostic tests. Low concentration of C peptide and the presence of serum glutamic acid decarboxylase antibodies confirmed the diagnosis of LADA. The implementation of insulin therapy helped to restore and maintain normoglycaemia.

A. Дыбала, А. Гжива-Целиньска, Е. Мосевич, В. Мысьлинські, Е. Рымаж

ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ У ВЗРОСЛЫХ (LADA) – ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Аннотация

Сахарный диабет редко влечет за собой диагностические проблемы. В статье представлен случай 50-летнего мужчины с сахарным диабетом типа LADA (latent autoimmune diabetes in adults). В описанном случае позднее проявление расстройств углеводного обмена и небольшой избыточный вес были первично причиной распознавания у пациента сахарного диабета 2 типа и его перорального лечения лекарствами с гипогликемическим действием. Слабая эффективность перорального лечения по истечении 6 месяцев от распознавания сахарного диабета, а также наличие аутоиммунных заболеваний в семье пациента, были поводом расширения диагностики. Сниженная концентрация С-пептида, а также присутствие антител анти-GAD подтвердили распознавание сахарного диабета LADA и вынудили изменить способ лечения. Внедрение инсулинотерапии позволило нормализовать метаболические нарушения и обеспечить длительное поддержание нормогликемии.

A. Дибала, А. Гжива-Целіньска, Е. Мосевич, В. Мисьлінські, Е. Римаж

ЛАТЕНТНИЙ АУТОІМУННИЙ ДІАБЕТ У ДОРОСЛИХ (LADA) - ОПИС ВИПАДКУ

Анотація

Цукровий діабет рідко спричиняє діагностичні проблеми. У статті є представлений випадок 50-річного чоловіка з цукровим діабетом типу LADA (latent autoimmune diabetes in adults). В описаному випадку пізній прояв розладів вуглеводного обміну і невелика надмірна вага були первинно причиною розпізнання у пацієнта цукрового діабету 2 типу і перорального його лікування ліками з гіпоглікемічною дією. Слабка ефективність перорального лікування в продовж 6 місяців від розпізнання цукрового діабету, а також наявність аутоімунних захворювань в сім'ї пацієнта, були приводом розширення діагностики. Знижена концентрація С-пептиду, а також присутність антитіл анти-GAD підтвердили розпізнавання цукрового діабету LADA і змусили змінити спосіб лікування. Впровадження інсулінотерапії дозволило нормалізувати метаболічні порушення і забезпечити тривале підтримання нормоглікемії.

PIŚMIENNICTWO

1. Groop LC, Bottazzo GF, Doniac D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35, 237-241.

2. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC.: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005, 48, 2206-2012.

3. P. Myhill, W. A. Davis, D. G. Bruce, I. R. Mackay, P. Zimmet and T. M. E. Davis: Chronic complications and mortality in community-

based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetic Medicine* 2008, 25, 1245-1250.

4. 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.

5. Stenström G., Gottsäter A., Bakhtadze E., Berger B., Sundkvist G.: Latent autoimmune diabetes in adults, definition, prevalence, β -Cell function, and treatment. *Diabetes* 2005, 54, suppl.2, 68-72.

6. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, Ehrnstrom BO, Forsen B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999, 48, 150-157.

7. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993, 42, 359-362.

8. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997, 350, 1288-1293.

9. Wroblewski M, Gottsater A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G.: Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years. *Diabetes Care* 1998, 21, 250-255.

Data otrzymania: 22. 07. 2009.

Adres Autorów: 20-081 Lublin, ul. Staszica 16, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.