

Latentní autoimunitní diabetes dospělých

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

Interní klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

LADA čili latent autoimmune diabetes in adults (pomalu vznikající autoimunitní diabetes dospělých) je charakterizován věkem při manifestaci choroby nad 30 let, pozitivitou alespoň jedné s diabetem asociovaných autoprotiátok, kdy se nejčastěji jedná o izolovanou pozitivitu proti GAD65 (dekarboxyláze kyseliny glutamové), a skuteností, že minimálně půl roku od stanovení diagnózy není nutná inzulinoterapie. LADA diabetes tvoří nezanedbatelnou část diabetu manifestovaného v dospělosti. Autoimunitní inzulitida má u pacientů s LADA poněkud jiné imunologické charakteristiky a její progres je méně rychlá než u diabetu mellitu (DM) 1. typu. Lze odlišit dva LADA subtypy, kdy LADA 1 více připomíná DM 1. typu a LADA 2 je svými charakteristikami blíže DM 2. typu. Dle expertního konsenzu z roku 2020 je pro volbu správné léčebné strategie LADA rozhodující hodnota C-peptidu při manifestaci choroby s tím, že má být sledována vždy po půl roce. V léčbě těchto pacientů není vhodné používat inzulinové sekretagoga. Naopak vhodná jsou léčiva cílená na GLP-1 osu i samotná inzulinoterapie, protože chrání zbývající beta buňky pankreatu.

Klíčová slova: autoimunita, autoprotiátka, diabetes, dospělost, inzulin.

Latent autoimmune diabetes of adults

LADA or Latent Autoimmune Diabetes in Adults is characterized by age at the onset of the disease over 30 years, by positivity of at least one diabetes-associated autoantibody (most common is isolated positivity of antibodies against GAD65 - glutamic acid decarboxylase) and by the fact that insulin therapy is not required at least for six months after diagnosis. LADA represents a significant part of adult-onset diabetes. Autoimmune insulinitis in LADA patients has slightly different immunological characteristics and its progression is less rapid than in type 1 diabetes mellitus (DM) patients. Two LADA subtypes can be distinguished, where LADA 1 is more reminiscent of DM1, and LADA 2 is closer in its characteristics to type 2 DM. According to the expert consensus from 2020, the value of C-peptide in the manifestation of the disease is decisive for the choice of the right treatment strategy. It is recommended to monitor C-peptide every six months. It is not recommended to use an insulin secretagogue to treat these patients. On the contrary, drugs targeting the GLP-1 axis as well as insulin therapy itself are suitable because they protect the remaining beta cells of the pancreas.

Key words: autoimmunity, autoantibodies, diabetes, adulthood, insulin.

Úvod

Diabetes mellitus je heterogenní skupina nemocí mající společný základní rys – hyperglykemii. Heterogenita existuje ale i v rámci jednotlivých typů diabetu, včetně toho vznikajícího na podkladě autoimunitní destrukce beta buněk pankreatu (1). Na diabetes lze obecně spíše nahlížet jako na kontinuální vztah imunitní a metabo-

lické dysfunkce vytvářející propojení mezi diabetem 1. a 2. typu než jako na kolekci zcela striktně od sebe vzájemně separovaných entit. Jednotlivé parametry tohoto „diabetického kontinua“ tvoří různě vyjádřená porucha inzulinové sekrece, různá míra inzulinové rezistence a intenzity autoimunitního zánětu (1).

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA), čili pomalu vznikající autoimunitní

diabetes dospělých má jasně daná diagnostická kritéria, která stanovila společnost IDS zabývající se imunologií diabetu (IDS – the Immunology of Diabetes Society) takto: věk při manifestaci diabetu více než 30 let, pozitivita alespoň jedné s diabetem asociované autoprotiátky a to, že minimálně 6 měsíců od diagnózy není nutná inzulinoterapie. Pomalá progres k nutnosti inzulinoterapie je dů-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D., katerina.stechova@fnmotol.cz
Interní klinika UK 2. LF a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr.: Med. praxi. 2022;19(4):251-254
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2022
Článek přijat k publikaci: 9. 8. 2022

ležitým základním klinickým rysem LADA diabetu oproti „klasickému“ diabetu mellitu (DM) 1. typu (2). Tato varianta diabetu byla popsána v roce 1983 (3) a poprvé byl oficiálně termín LADA diabetes použit v roce 1993 (4).

Výskyt LADA diabetu

Údaje nejsou přesné, odhady hovoří o tom, že by se mohlo jednat o 2–12 % všech případů diabetu manifestovaného v dospělosti. LADA se méně vyskytuje u populací, jako jsou populace afroamerická, hispánská či arabská. Naopak v Evropě je výskyt LADA diabetu poměrně častý.

Protilátková pozitivita

U LADA pacientů výrazně dominuje pozitivita protilátek proti GAD65 (GADA, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové), kdy ve studii the Action LADA Study mělo 68,6 % pacientů izolovanou pozitivitu této autoprotiilátky. Pozitivitu dvou a více s diabetem asociovaných protilátek pak mělo 24,1 % pacientů, izolovaná pozitivita protilátek proti tyrosinofosfatáze (IA2) byla přítomná v této studii u 5 % osob a izolovaná pozitivita protilátek proti zinkovému transportéru 8 (ZnT8) byla popsána jen u 2,3 % pacientů (5). Studie NIRAD (the Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study) na základě bimodální distribuce GADA positivity popsala dva LADA subtypy – 1 a 2 (6), které se ale liší i svým klinickým fenotypem.

Dá se zjednodušeně říci, že subtyp LADA 1 je více autoimunitní, více „a la DM1“ a LADA 2 má zase blíže ke „klasickému“ DM 2. typu. Patogeneze vzniku těchto subtypů je přitom poněkud odlišná a odlišné je i jejich genetické pozadí.

Dá se zobecnit, že u LADA pacientů, kteří svým fenotypem více připomínají pacienty s klasickým DM1, jsou pozorovány vyšší titry autoprotiilátek, častěji je pozitivní více než 1 autoprotiilátka a GADA protilátky mají i určitou molekulární odlišnost (byla popsána přítomnost GADA zkrácených na svém N konci).

Charakter inzultidy u LADA diabetu

Pro destruktivní inzultidu vedoucí ke vzniku DM1 je charakteristická buněčná imunitní reakce orientovaná ve směru Th1. Jak vypadá situace u LADA pacientů? Již studie

in vivo s pomocí značeného interleukinu-2 ukázala přítomnost aktivovaných mononukleárních buněk v pankreatu (7). Dále bylo zjištěno, že je změněn poměr exprese TNF α /IL-13. TNF α čili tumor necrosis factor alfa je prozánětlivý cytokin; interleukin-13 se řadí do skupiny Th 2 cytokinů, které favorizují tvorbu protilátek B lymfocyty a ne cytotoxickou odpověď T lymfocytů. Též je zvýšena exprese regulačně působícího interleukinu-10 a ve slinivce se nachází zvýšené množství makrofágů, jejichž počet dominuje nad cytotoxickými CD8+ lymfocyty, které typicky převažují u DM1 pacientů (8).

Velice zjednodušeně se na základě těchto nálezu dá říci, že inzultida u LADA pacientů je „více pod kontrolou“ než u pacientů s DM1, kdy tento zánět rychle progreduje.

Průběh LADA diabetu a možné rizikové faktory ovlivňující jeho vznik

Bylo popsáno, že pozitivita autoprotiilátek se u LADA pacientů projevuje dlouho před klinickou manifestací choroby. Mezi rizikové faktory vzniku LADA diabetu patří podobně jako u DM2 nadváha/obezita a nízká fyzická aktivita. Nicméně se zdá, že šance zvrátit vznik budoucího LADA diabetu u osoby zachycené ještě ve fázi prediabetu, jsou podstatně horší než v případě DM2. To může být dáno větší genetickou determinací, která sice není taková jako u DM1 pacientů, ale je patrně výraznější než u DM2. Geny asociované s LADA diabetem jsou kromě genů pro HLA molekuly např. gen pro molekulu CTLA4, která je významná v imunitních reakcích (tento gen patří též mezi geny asociované s DM1) či gen TCF7L2, který kóduje tzv. transkripční faktor 7 like 2 a který je asociován s DM2. Na vysvětlenou – jedná se o faktor regulující na molekulární úrovni mnoho důležitých dějů, např. se uplatňuje při formování orgánů embrya, ovlivňuje ale i funkci a přežití beta buněk pankreatu, uplatňuje se též v zánětu, v metabolických procesech i při vzniku aterosklerózy. Švédská studie ESTRID popsala možný protektivní dopad zvýšené konzumace tučných ryb a naopak škodlivý efekt pití kávy (9). Byť je nutné brát tato zjištění s rezervou, fakt je, že spektrum stravy ovlivňuje též složení na-

šeho střevního mikrobiomu, který významně moduluje činnost našeho imunitního systému a o změnách střevního mikrobiomu u pacientů s DM1 máme jasné důkazy (10). Tato problematika u LADA pacientů nebyla dosud studována, ale je možné, že i u nich bude mít složení střevního mikrobiomu svoje místo v patogenezi vzniku diabetu.

Vzhledem k nedostatku dat není příliš jasno ani zda se LADA diabetes odlišuje od DM1, resp. DM2 z hlediska vzniku a rozvoje chronických diabetických komplikací.

U pacientů s LADA má kompenzace jejich diabetu ještě výraznější dopad na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění než u pacientů s diabetem 2. typu. Tento jev patrně souvisí s přeci jen nižší prevalencí metabolického syndromu pozorovaného u LADA pacientů ve srovnání s DM2 pacienty (11).

Léčba diabetu

Zásadním úspěchem bylo, že v roce 2020 mezinárodní panel expertů konečně vydal jasné doporučení pro léčbu LADA diabetu (12). Dle tohoto doporučení je určujícím vodítkem hladina C-peptidu. Je-li nízká (pod 0,3 nmol/l), je na místě zahájit intenzifikovaný inzulinový režim. Pokud je nad 0,7 nmol/l, je doporučeno postupovat jako u pacientů s DM2 s tím, že je třeba sledovat a 6 měsíců hladinu C-peptidu, aby bylo možné včas zahájit inzulinoterapii. Pro pacienty s hladinou C-peptidu v šedé zóně (0,3–0,7 nmol/l) je doporučen kombinovaný přístup zahrnující inzulinoterapii, ale i jiná vhodná antidiabetika s tím, že absolutně nevhodné jsou deriváty sulfonylurey, které by pouze urychlily progresi choroby mechanismem vyčerpávání zbývajících beta buněk. Naopak použití léčiv cílených na GLP-1 osu, ale i inzulin samotný, působí imunoprotektivně a ochraňují zbývajících beta buněk.

Závěr

U všech dospělých pacientů s recentním zjištěním diabetu je potřeba vyšetřit minimálně autoprotiilátky GADA. V případě, že máme pochybnosti, zda se opravdu jedná o pacienta s DM2, mohou nám pomoci i ostatní autoprotiilátky. V případě přítomnosti jakékoliv s diabetem asociované autoprotiilátky se dále budeme řídit

INZERCE

dle hodnoty C-peptidu. V žádném případě ale není vhodné používat u těchto pacientů inzulínová sekretagoga. Zde je na místě zdůraznit význam spolupráce praktických lékařů a diabetologů, kteří mohou významně

pomoci zejména v případě jakýchkoliv diagnostických rozpaků. Správné zařazení pacienta do kategorie LADA diabetu má pro něj praktický pozitivní význam, protože správně zvolená terapie zpomalí progresi destrukce

beta buněk pankreatu. Zároveň dosažení těsné kompenzace diabetu umožní zabránit vzniku chronických diabetických komplikací (nebo jejich vznik alespoň oddálit), případně zpomalit jejich progresi, jsou-li již přítomné.

LITERATURA

1. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(2):147-159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147. PMID: 29947172; PMCID: PMC6021307.
2. Furlanós S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. Epub 2005 Sep 29. PMID: 16193284.
3. Di Mario U, Irvine WJ, Borse DQ, et al. Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia*. 1983;25(5):392-5. doi: 10.1007/BF00282516. PMID: 6360778.
4. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993 Feb;42(2):359-62. doi: 10.2337/diab.42.2.359. PMID: 8425674.
5. Hawa M, Kolb H, Schloot N, et al. Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908-13. doi: 10.2337/dc12-0931. Epub 2012 Dec 17. Erratum in: *Diabetes Care*. 2014 May;37(5):1494. PMID: 23248199; PMCID: PMC3609504.
6. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):932-8. doi: 10.2337/dc06-1696. PMID: 17392553.
7. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, et al. Action LADA Group. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care*. 2015;38(4):652-8. doi: 10.2337/dc14-0580. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25665813.
8. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, et al. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):624-633. doi: 10.2337/db19-0865. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974139.
9. Rasouli B, Ahlqvist E, Alfredsson L, et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study. *Diabetes Metab*. 2018;44(4):354-360. doi: 10.1016/j.diabet.2018.05.002. Epub 2018 May 17. PMID: 29861145.
10. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455(7216):1109-13. doi: 10.1038/nature07336. Epub 2008 Sep 21. PMID: 18806780; PMCID: PMC2574766.
11. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*. 1999;22(8):1347-53. doi: 10.2337/diacare.22.8.1347. PMID: 10480781.
12. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020;69(10):2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32847960; PMCID: PMC7809717.