

Autoimunitná inzulitída u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

Randomizovaný klinický prieskum u hospitalizovaných pacientov.

Emil Martinka, Mariana Rončáková, Michaela Mišániková, Arash Davani

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa, Slovenská republika

Súhrn

Pozadie: Klasifikácia diabetu (DM) so vznikom v dospelom veku nie je vždy jednoduchá a u významnej časti pacientov, u ktorých bolo ochorenie iniciálne klasifikované a liečené ako diabetes mellitus 2. typu (DM2T) sa zisťujú znaky nasvedčujúce prítomnosti autoimunitnej inzulitídy (AI), ktorá je typická pre diabetes mellitus 1. typu (DM1T), resp. latentný autoimunitný diabetes dospelých (LADA). **Cieľ:** Zistiť, aký podiel pacientov vedených s DM2T má znaky AI, aký podiel z nich má súčasne nízku sekréciu inzulínu a aké klinické a laboratórne prejavy by sa dali využiť na odlišenie týchto pacientov. **Súbor a metódy:** Randomizovaný klinický prieskum s vopred plánovaným rozsahom hodnotených parametrov u $n = 625$ pacientov, ktorí boli hospitalizovaní počas prvých 6 mesiacov roku 2016 v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave (NEDU) Ľubochňa. Okrem štandardných parametrov bol u každého pacienta vyšetrený C-peptid (CP) a autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej (GADA). Pacienti s pozitívou GADA (GADA⁺) boli porovnávaní s pacientmi s GADA⁻ v nasledovných parametroch: pohlavie, vek, vek v čase zistenia DM, trvanie DM, HbA_{1c}, výskyt hypoglykémii, lipidogram, C-peptid nalačno, BMI, obvod pása, výskyt hypoglykémii, prítomnosť mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií, liečba diabetu a výskyt iných endokrinopatií. GADA⁺ s nízkym CP boli následne porovnávaní s GADA⁺ s normálnou hodnotou CP. **Výsledky:** Spomedzi 625 pacientov pôvodne klasifikovaných a liečených pre DM2T, 13 % bolo GADA⁺. Spomedzi nich malo 31 % nízke hodnoty CP ($< 0,2$ nmol/l) a 28 % hodnoty CP v intermediárnom pásme (0,2–0,4 nmol/l). Medzi GADA⁺ boli častejšie zastúpené ženy, mali nižší BMI, obvod pása, CP, vyšší HDL-cholesterol, častejší výskyt hypoglykémii a nižšiu celodennú dávku inzulínu. Pacienti s GADA⁺ a nízkym CP sa od GADA⁺ s normálnym CP líšili vyššími hodnotami HDL-cholesterolu, nižšími hodnotami triglyceridov a skoršou potrebou inzulínovej terapie. Vyšetrenie GADA a CP s ohľadom na ostatné relevantné charakteristiky viedlo k preklasifikovaniu resp. pridaniu diagnózy DM1T/LADA (ako hlavnej resp. súbežnej príčiny DM) u 2,9 % pacientov z celku a klinicky významný podiel AI bolo možné predpokladať v 6,1 % pacientov. **Súhrn:** Výsledky našej štúdie ukazujú, že v patogenéze DM u pacientov iniciálne diagnostikovaných a vedených ako DM2T a so súčasnou prítomnosťou GADA sa paralelne uplatňujú mechanizmy typické tak pre DM2T (inzulínová rezistencia) ako aj DM1T (autoimunitná inzulitída), a to v rôznej intenzite, rôznom pomere a v rôznej časovej následnosti, ako plynulé kontinuum, čo vysvetľuje aj rozdiely medzi jednotlivými pacientmi. Znakmi zdôrazňujúcimi podiel a úlohu AI sú podľa našich výsledkov vysoké titry GADA⁺, nízke hodnoty CP, skorá potreba liečby inzulínom, prítomnosť ochorení štítnej žľazy, vyššie hodnoty HDL-cholesterolu a nižšie hodnoty triglyceridov. Znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu mechanizmov typických pre DM2T (inzulínová rezistencia) bola vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna hodnota CP, nízka hodnota HDL-cholesterolu, vyššie hladiny triglyceridov, vyšší krvný tlak a hraničné titry GADA.

Kľúčové slová: autoimunitný diabetes mellitus – C-peptid – GADA – HDL-cholesterol – klasifikácia

Autoimmune insulitis in patients with type 2 diabetes mellitus

A randomized clinical trial in hospitalized patients

Summary

Background: It is not always easy to classify diabetes (DM) diagnosed in adults, with a significant group of patients initially classified and treated for type 2 diabetes mellitus (DM2T) presenting signs indicating the presence of autoimmune insulitis (AI), which is characteristic of type 1 diabetes mellitus (DM1T), or latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA). **Goal:** Identify the proportion of patients entered with DM2T who present AI signs, and the number of patients of that proportion, who at the same time present low insulin secretion, and what clinical and laboratory manifestations could be used to differentiate between these patients. **Cohort and methods:** A randomized clinical trial with

a pre-determined set of assessed parameters for $n = 625$ patients, who were hospitalized during the first 6 months of 2016 at the National Endocrinology and Diabetology Institute (NEDU), Lubochňa. Apart from the standard parameters, C-peptide (CP) and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA) were examined for each patient. GADA positive (GADA⁺) patients were compared to GADA negative (GADA⁻) patients in the following parameters: gender, age, age at the time of diagnosing DM, duration of DM, HbA_{1c}, incidence of hypoglycemia, lipidogram, fasting C-peptide levels, BMI, waist circumference, incidence of hypoglycemia, presence of microvascular and macrovascular complications, treatment of diabetes and incidence of other endocrinopathies. GADA⁺ with low CP were subsequently compared to GADA⁺ patients with normal CP. **Results:** Of 625 patients originally classified and treated as DM2T, 13 % were GADA⁺. 31 % of them had low CP (< 0.2 nmol/l) and 28 % had CP levels within the intermediary range (0.2–0.4 nmol/l). Females made up a larger proportion of GADA⁺ patients, with a lower BMI, smaller waist circumference, lower CP, higher HDL cholesterol levels, a greater incidence of hypoglycemia and lower total daily dose of insulin. GADA⁺ patients with low CP differed from GADA⁺ patients with normal CP in higher HDL cholesterol levels, lower triglyceride levels and earlier need of insulin therapy. The testing for GADA and CP levels with regard to the other relevant characteristics led to re-classification, or more precisely adding of DM1T/LADA (as the main, or parallel cause of DM) for 2.9 % of all the patients included and a clinically significant proportion of AI could be assumed in 6.1 % of the patients. **Summary:** The results of our study show that the pathogenesis of DM in patients initially diagnosed and registered with DM2T and with concurrent presence of GADA includes mechanisms characteristic of both DM2T (insulin resistance) and DM1T (autoimmune insulinitis) acting in parallel, with different intensity, in differing proportions and time sequence as a fluid continuum, which also accounts for the differences between individual patients. The characteristics highlighting the presence and role of AI based on our results include high titre of GADA⁺, low CP levels, early need of insulin therapy, presence of thyroid disorder, higher HDL cholesterol levels and lower triglyceride levels. The characteristics highlighting the dominance of mechanisms characteristic of DM2T (insulin resistance) included higher BMI and waist circumference values, normal CP levels, low HDL cholesterol levels, higher triglyceride levels, higher blood pressure and borderline titre of GADA.

Key words: autoimmune diabetes mellitus – C-peptide – GADA – HDL-cholesterol – classification

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je veľmi heterogénne ochorenie s účasťou rôznych patofyziologických mechanizmov, ktoré sa uplatňujú na úrovni viacerých orgánov. Klasifikácia do 4 základných typov podľa etiológie (diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, iné špecifické typy diabetu a gestačný diabetes) z roku 1998 [2] je účelná, mnohokrát však limitovaná neistotou vyplývajúcou práve z heterogenity ochorenia. V bežnej klinickej praxi totiž často nie je jednoduché odlíšiť ani 2 najčastejšie sa vyskytujúce typy diabetu, diabetes mellitus 1. typu (DM1T), ktorý je vo väčšine prípadov podmienený autoimunitnou inzultídou (AI) s deštrukciou B-buniek pankreasu a následným deficitom inzulínu, od diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ktorý je znovu veľmi heterogénne ochorenie s rôznym vzájomným pomerom zníženej citlivosti na inzulín a funkčnej poruchy sekrécie inzulínu s relatívnym nedostatkom, ale aj (neskorším) úbytkom inzulínu v absolútnom množstve, v priebehu vývoja ochorenia. Takéto „čierno-biele“ odlíšenie zrejme ani nie je možné, nakoľko jednotlivé klinické znaky vrátane laboratórnych sa relatívne často prekrývajú a nemožno vylúčiť, že u rovnakého pacienta sa môže súčasne (resp. následne) uplatňovať kombinácia viacerých patofyziologických mechanizmov a ich klinických a laboratórnych prejavov, vrátane tých, ktoré sú charakteristické pre odlišné „etiologické“ typy diabetu [8,16,18,22].

V klinickej praxi sa iniciálna klasifikácia diabetu obvykle zakladá iba na použití klinických charakteristík [1] a u mnohých pacientov je často subjektívna. Nesprávna

klasifikácia pritom môže viesť k omylom pri výbere zvolenej liečby, napr. nevhodné použitie niektorých orálnych antidiabetík u pacientov s DM1T ako je napr. sulfonylurea [10,28] či SGLT2 inhibítory.

Podľa literárnych údajov 7–15 % pacientov (s veľkou regionálnou variabilitou), ktorí sú iniciálne klasifikovaní a vedení ako pacienti s DM2T, majú prítomné sérologické markery autoimunitnej inzultídy a teda, v skutočnosti sa u nich môže jednať o DM1T vyžadujúci odlišný terapeutický prístup [6,7,10,13,26,27]. Hoci ani u pacientov so začiatkom diabetu v dospelom veku nemožno vylúčiť „klasický“ DM1T, vo väčšine prípadov je úbytok sekrécie inzulínu pomalší a liečba inzulínom počas prvých mesiacov až rokov nie je nutná, ako je tomu pri klasickom DM1T. Takýto priebeh sa zvykne označovať aj ako tzv. „latentný autoimunitný DM dospelých“ (LADA) [10,16,19–21,24,27,29–31], ktorý sa považuje za menej agresívnu, pomalšie sa rozvíjajúcu formu DM1T. Diagnóza sa zakladá na prítomnosti aspoň jednej autoprotilátky proti antigénovým štruktúram B-buniek pankreasu (najčastejšie proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej) u pacienta s diagnózou diabetu vo veku po 30. roku života, u ktorého liečba inzulínom nie je nutná minimálne počas nasledovných 6 mesiacov od diagnózy diabetu [4,13]. Kritériá pre definíciu LADA sú však predmetom dlhodobých diskusií, rovnako ako aj otázka, či LADA predstavuje iba podtyp DM1T alebo samostatnú (odlišnú) klinickú jednotku [3,5,12,19–22,24]. V porovnaní s klasickým DM1T sú pacienti s LADA viac obézni a majú prítomné aj iné prejavy metabolického syndrómu [8,18,26]. Poukazuje sa

tiež na heterogenitu týchto pacientov a viacerí autori ich rozdeľujú do 2 skupín s odlišnými klinickými, autoimunitnými aj genetickými črtami, a to podľa titra autoprotilátok [9,14,15,21,32]. Podľa týchto údajov sa pacienti s vysokými titrami alebo pozitívitou viacerých autoprotilátok vo viacerých črtách podobajú pacientom s DM1T, zatiaľ čo pacienti s nízkymi titrami jednej autoprotilátky sa podobajú (aj z hľadiska progresie úbytku sekrécie inzulínu) pacientom s DM2T [14,32].

S cieľom zistiť, do akej miery pretrvávajú neistota (chyby) pri klasifikácii DM v dospelom veku v bežnej klinickej praxi, koľko pacientov klasifikovaných a vedených ako DM2T má znaky autoimunitnej inzulinídy a aké klinické markery by sa dali využiť na odlíšení pacientov, u ktorých autoimunitná inzulinída zohráva v patogenéze DM zásadnú úlohu ovplyvňujúcu aj terapeutický výber, sme zrealizovali randomizovaný klinický prieskum s nasledovným cieľom:

- zistiť, aký podiel pacientov vedených a liečených ako DM2T má pozitívnu jednu alebo viacero autoprotilátok proti antigénovým štruktúram B-buniek
- aký podiel z týchto pacientov má súčasne zníženú sekréciu inzulínu
- aké antropometrické, klinické a laboratórne prejavy sa združujú s pozitívitou autoprotilátok a súčasne zníženou sekréciou inzulínu

Súbor a metódy

Randomizovaný klinický prieskum s vopred plánovaným rozsahom vyšetrení a hodnotených parametrov u $n = 625$ pacientov z celého Slovenska vedených a liečených pre diabetes mellitus 2. typu (DM2T), ktorí boli v dobe od 1. 1. 2016 do 30. 6. 2016 hospitalizovaní v Národnom endokrinologickom a diabetologickom ústave (NEDU) Ľubochňa, n.o., z dôvodu nedostatočnej glykemickej kontroly, komplikácií, či iných dôvodov súvisiacich s diagnózou diabetes mellitus.

U všetkých pacientov boli okrem základných a bežne vyšetrovaných antropometrických, klinických a laboratórnych parametrov vyšetrené a vyhodnocované aj nasledovné parametre: C-peptid nalačno, autoprotilátky proti antigénovým štruktúram B-buniek pankreasu (proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej – GADA, proti tyrozinovým fosfatázam – IA-2A a proti inzulínu – AIA). Kompletný zoznam hodnotených parametrov je uvedený v tab. 1.

Pacienti s DM2T s pozitívitou GADA alebo IA-2A boli porovnávaní s pacientmi s DM2T bez pozitivity uvedených autoprotilátok v nasledovných parametroch: pohlavie, vek, vek v čase zistenia DM, trvanie DM, HbA_{1c} , lipidogram (celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy), C-peptid nalačno, body mass index (BMI), obvod pása, eGFR, pomer albumínu a kreatinínu v moči (UACR), výskyt hypoglykémii, prítomnosť dyslipoproteínemie, prítomnosť artériovej hypertenzie, výskyt neproliferatívnej a proliferatívnej retinopatie, slepoty, periférnej a kardiálnej autonómnej neuropatie, nefropatie, liečby dialýzou, prekonaného infarktu myokardu, koronárnej intervencie, srdcového zlyhávania, cievnej moz-

govej príhody, amputácií na dolných končatinách, ochorení štítnej žľazy, ochorení nadobličky, ochorení pečene, celiakie a onkologických ochorení. Porovnávaná tiež bola liečba diabetu podľa jednotlivých skupín antidiabetík, čas do iniciácie liečby inzulínom od diagnózy a celodenná dávka inzulínu. Výskyt hypoglykémii bol hodnotený podľa ich výskytu v 7-bodových glykemických profiloch počas 7 dní hospitalizácie.

Randomizácia bola zabezpečená spôsobom, že boli vyšetrení všetci pacienti s diagnózou DM2T, ktorí boli hospitalizovaní v NEDU Ľubochňa od 1. 1. 2016 do 30. 6. 2016 bez ohľadu na dôvod prijatia, pohlavie, liečbu, trvanie diabetu, komplikácie, bydlisko, či iné charakteristiky.

Antropometrické a klinické parametre

Parametre boli vyšetrené štandardným spôsobom a boli použité hodnoty z chorobopisov pacientov. Výskyt komplikácií diabetu a sprievodných ochorení bol získaný z dokumentácie pacienta, alebo na základe zistenia počas hospitalizácie v NEDU.

Laboratórne parametre

Hodnoty všetkých laboratórnych parametrov boli získané priamym meraním v laboratóriách Alfa Medical.

Hodnotenie autoprotilátok

Pozitivita GADA, IA-2A ako aj IAA sa podľa údajov laboratória uvádza pri hodnote > 1 IU/ml. Hodnoty titrov v rozsahu 1–2 IU/ml sme považovali spornú (hraničnú) pozitivitu. Za jednoznačnú pozitivitu sme považovali hodnoty > 2 IU/ml. Za pozitivitu s nízkym titrom sme považovali hodnoty 2–20 IU/ml a za pozitivitu s vysokým titrom sme považovali hodnoty > 20 IU/ml.

Hodnotenie C-peptidu nalačno

Podľa údajov laboratória sa za normálne hodnoty považuje rozsah 0,27–1,27 nmol/l. Za nízke hodnoty sme považovali hodnoty $< 0,2$ nmol/l, za intremediárne 0,2–0,4 nmol/l a za normálne sme považovali hodnoty $> 0,4$ nmol/l.

Ako podklad pre preklasifikovanie typu diabetu z DM2T na DM1T/LADA resp. „pridanie“ diagnózy DM1T/LADA ako hlavnej resp. súbežnej príčiny DM sme použili: vek v čase diagnózy diabetu (DM) viac ako 30 rokov, prítomnosť nízkej hodnoty C-peptidu ($< 0,2$ nmol/l), jednoznačnú pozitivitu GADA a/alebo IA-2A a liečbu inzulínom, ktorá začala do < 6 rokov od stanovenia diagnózy DM. Ako podklad pre konštatovanie prítomnosti klinicky významnej AI u pacienta sme použili vek v čase diagnózy diabetu (DM) viac ako 30 rokov, prítomnosť intermediárnej hodnoty C-peptidu (0,2–0,4 nmol/l) a jednoznačnú pozitivitu GADA alebo IA-2A.

K štatistickému hodnoteniu boli použité: dvojstranný Studentov t-test, χ^2 -test a Pearsonov korelačný koeficient (r). Program MedCalc.

Výsledky

Hodnoty základných antropometrických, laboratórnych a klinických údajov o súbore pacientov sú uve-

Tab. 1. Porovnanie základných klinických a laboratórnych parametrov pacientov vedených a liečených ako pacienti s diabetes mellitus 2. typu

parameter	pacienti s negatívnym nálezom autoprotilátok (n = 544)	pacienti s pozitívou aspoň jednou autoprotilátkou (n = 81)
pohlavie (muži : ženy)	49,1 : 50,9	28,4 : 71,6**
vek (roky)	62,8 ± 9,3	62,3 ± 9,7
vek v čase diagnózy (roky)	45,9 ± 8,7	47,8 ± 10,5
trvanie DM (roky)	15,4 ± 7,8	14,5 ± 8,8
C-peptid (nmol/l)	0,54 ± 0,37	0,38 ± 0,3**
BMI (kg.m ⁻²)	33,7 ± 6,0	30,4 ± 6,5***
obvod pásu (cm)	113,7 ± 14,4	107,6 ± 15,7***
HbA _{1c} (%; DCCT)	9,4 ± 2,7	9,1 ± 1,7
STK (mm Hg)	140 ± 20,2	138,6 ± 19,9
DTK (mm Hg)	80,2 ± 10,6	82,3 ± 10,3
celkový cholesterol (mmol/l)	4,7 ± 1,3	4,8 ± 1,1*
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,7 ± 1,0	2,8 ± 0,9*
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4**
triglyceridy (mmol/l)	2,5 ± 1,7	2,1 ± 1,4
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	88,6 ± 26,7	83,9 ± 29,6
UACR (mg/mmol)	13,4 ± 42,3	12,5 ± 40,4
dialýza (podiel, %)	0	1,3
hypoglykémie (počet všetkých hypoglykémii < 4,0 mmol/l za 7 dní hospitalizácie)	0,37 ± 0,9	1,02 ± 1,9***
hypoglykémie (počet všetkých ťažkých hypoglykémii za 7 dní hospitalizácie)	0,004 ± 0,09	0,02 ± 0,22
liečba (podiel, %)		
metformín	77,3	60,5**
sulfonylurea	37,1	28,4
gliptín	31,7	30,9
glitazón	0,4	0
agonista GLP1R	3,6	1,23
gliflozín	6,7	4,9
inzulín	85,9	81,5
CDDI (IU/deň)	62,2 ± 28,3	54,1 ± 24,8**
začiatok liečby inzulínom od stanovenia diagnózy DM (roky)	8,8 ± 6,7	8,1 ± 7,0
arteriová hypertenzia (podiel, %)	89,9	83,8
dyslipoproteinémia (podiel, %)	75,1	91,4*
neuropatia (podiel, %)	91,3	91,4
KAN (podiel, %)	53,3	58,3
NPDR (podiel, %)	36,8	26*
PDR (podiel, %)	6,0	6,2
slepota (podiel, %)	0,8	1,2
stav po IM (%)	11,9	9,9
koronárna revaskularizácia (podiel, %)	3,6	8,6*
srdcové zlyhávajúce (podiel, %)	11,3	5
stav po CMP (podiel, %)	10,6	2,5*
amputácie na DK (podiel, %)	10,7	2,5*
ochorenie štítnej žľazy (podiel, %)	24,2	44,8**
ochorenie nadobličiek (podiel, %)	0,8	4,9*
celiakia (podiel, %)	0,2	0
onkologické ochorenie (podiel, %)	10,3	8,6

CDDI – celodenná dávka inzulínu CMP – cievná mozgová príhoda DK – dolné končatiny DM – diabetes mellitus GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej eGFR – vypočítaná glomerulárna filtrácia HDL-C – HDL-cholesterol IM – infarkt myokardu IA-2A – autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze KAN – kardiálna autonómna neuropatia NPDR – neprolifertívna diabetická retinopatia PDR – proliferatívna diabetická retinopatia TAG – triglyceridy STK – systolický tlak krvi DTK – diastolický tlak krvi UACR – pomer močového albumínu a kreatinínu

* štatistická významnosť na úrovni $p < 0,05$

** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,01$

*** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,001$

dené v tab. 1. V tab. 2–7 sú uvedené charakteristiky pacientov rozdelených podľa príslušných kritérií.

Pozitívita aspoň jedného typu autoprotílátky (vrátane hraničnej) bola zistená u 81/625 (13 %) vyšetrených pacientov s DM2T, pričom najčastejším typom boli autoprotílátky GADA, ktoré boli pozitívne u 81/625 (13 %). Sporná (hraničná) pozitívita, za ktorú sme považovali titre GADA v rozsahu 1–2 IU/ml, bola zistená u 27/625 (4,3 %) pacientov. Nízke titre GADA (hodnoty 2–20 IU/ml) boli zistené u 31/625 (4,96 %) pacientov. Vysoké titre (hodnoty > 20 IU/ml) boli zistené u 23/625 (3,7 %) pacientov, pričom u 19/625 (3,1 %) pacientov titre GADA presahovali 100 IU/ml.

Autoprotílátky proti IA-2A (vo všetkých prípadoch v titroch > 6 IU/ml) boli zistené u 5/625 (0,8 %) pacientov, pričom všetci pacienti s pozitívou IA-2A mali súčasne prítomné aj GADA v titroch > 20 IU/ml.

Autoprotílátky IAA boli zistené u 3/81 (3,7 %) pacientov s prítomnosťou GADA a u 15/544 (2,7 %) pacientov bez pozitívity GADA a/alebo IA-2A.

U všetkých pacientov bol diabetes diagnostikovaný v dospelom veku. Medzi pacientmi s pozitívou GADA (GADA⁺) v porovnaní s tými, u ktorých pozitívita nebola zistená (GADA⁻), boli signifikantne častejšie zastúpené ženy. Okrem toho, pacienti s GADA⁺ mali signifikantne nižší BMI, obvod pásu, C-peptid, vyšší HDL-cholesterol, častejší výskyt hypoglykémii a nižšiu celodennú dávku inzulínu. U GADA⁺ bol tiež častejší výskyt ochorení štítnej žľazy, nadobličiek a naopak nižší výskyt amputácií na dolných končatinách a retinopatie. V ostatných sledovaných parametroch štatisticky významné rozdiely neboli zistené (tab. 1).

C-peptid < 0,4 nmol/l a jednoznačnú pozitívitu GADA malo 38/625 (6,1 %) pacientov z celého súboru. C-peptid < 0,2 nmol/l a jednoznačnú pozitívitu GADA malo 22/625 (3,5 %) pacientov celého súboru. U GADA⁺ pacientov hodnoty C-peptidu inverzne korelovali s titrami GADA ($r = -0,29$, $p < 0,01$), HDL-cholesterolom ($r = -0,26$, $p < 0,05$) a pozitívne s triglyceridmi ($r = 0,46$, $p < 0,001$). U GADA⁻ pacientov hladiny C-peptidu inverzne korelovali s HDL-cholesterolom ($r = -0,33$, $p < 0,004$) a pozitívne s triglyceridmi ($r = 0,27$, $p < 0,001$).

U GADA⁺ vs GADA⁻ pacientov s trvaním diabetu do 10 rokov (tab. 2) boli signifikantne častejšie zastúpené ženy, pacienti tiež mali signifikantne vyšší vek v čase diagnózy diabetu, nižší C-peptid, BMI a obvod pásu, vyšší HDL-cholesterol, častejší výskyt hypoglykémii a častejší výskyt ochorení štítnej žľazy. U GADA⁺ pacientov s titrami GADA > 20 IU/ml boli rozdiely v uvedených parametroch ešte výraznejšie. Okrem toho títo pacienti mali nižší systolický krvný tlak (STK), nižšie triglyceridy a skôr začínali liečbu inzulínom.

Pacienti s vysokým titrom GADA (> 20 IU/ml) mali v porovnaní s pacientmi s hraničnou pozitívou GADA (1–2 IU/ml) nižší C-peptid, nižší obvod pásu, STK aj diastolický krvný tlak (DTK), vyšší HDL-cholesterol, nižšie triglyceridy, nižší výskyt hyperurikémie, častejší výskyt hypoglykémii a vyžadovali skorší začiatok liečby inzulínom a nižšiu celodennú dávku inzulínu (tab. 3).

U 18/625 (2,9 %) pacientov boli okrem GADA⁺ súčasne zistené aj nízke hodnoty C-peptidu (< 0,2 nmol/l) a potreba skorého začiatku liečby inzulínom (do < 6 rokov) od diagnózy diabetu (tab. 4). Títo pacienti boli preklasifikovaní resp. im bola pridaná diagnóza LADA ako hlavná alebo súbežná príčina diabetu a bola u nich upravená liečba (pridaný inzulín, pokiaľ ho v liečbe nemali a prehodnotené používanie neinzulinových antidiabetík v zmysle SPC).

10 spomedzi 81 GADA⁺ pacientov (12,3 %) s trvaním diabetu viac ako 15 rokov malo hodnotu C-peptidu > 0,4 nmol/l a 7 z nich (7/10) malo vysoké alebo stredne vysoké titre GADA (tab. 5).

V skupine pacientov s trvaním diabetu < 10 rokov v rámci celého súboru, nízke alebo hraničné hodnoty C-peptidu (< 0,4 nmol/l) boli tak medzi GADA⁺ (25 %) ako aj GADA⁻ (18 %) pacientmi (neuvedené v tabuľkovej forme). Medzi GADA⁺ vs GADA⁻ pacientmi v tejto skupine boli častejšie ženy, mali nižší C-peptid, nižší systolický krvný tlak, vyšší výskyt hypoglykémii a nižšiu potrebu inzulínu.

Medzi GADA⁺ pacientmi malo hodnoty C-peptidu < 0,2 nmol/l 26/81 (32 %) pacientov, hodnoty 0,21–0,4 nmol/l malo 22/81 (27 %) pacientov a hodnoty > 0,4 nmol/l malo 33/81 (41 %) pacientov (tab. 7). Po rozdelení GADA⁺ pacientov podľa hodnôt C-peptidu mali pacienti s hodnotami C-peptidu < 0,2 nmol/l v porovnaní s pacientmi s hodnotami > 0,4 nmol/l vyššie hodnoty HDL-cholesterolu a nižšie hodnoty triglyceridov, vyšší výskyt hypoglykémii a skorší začiatok liečby inzulínom. GADA⁺ pacienti s intermediárnymi hodnotami C-peptidu (0,2–0,4 nmol/l) sa v sledovaných charakteristikách nelíšili od pacientov s hodnotami C-peptidu > 0,4 nmol/l (tab. 7).

Pacienti s hraničnými titrami GADA (1–2 IU/ml) predstavovali v našej štúdii podiel 27/625 (4,3 %). V tejto skupine 15/27 (56 % pacientov) malo hodnotu C-peptidu > 0,4 nmol/l, alebo 9/27 (33 %) pacientov malo intermediárne hodnoty (0,2–0,4 nmol/l) aj pri dlhom trvaní diabetu. Mierne znížené hodnoty malo 3/27 (11 %) pacientov po dlhšom trvaní diabetu a neskorou potrebou inzulínovej terapie, resp. bez nej. Pacienti s hraničnou pozitívou GADA sa okrem signifikantne vyššieho podielu žien a hranične nižšieho BMI a DTK v hodnotených parametroch nelíšili od DM2T s GADA⁻.

Diskusia

Výsledky tejto štúdie poukazujú na pretrvávajúce problémy pri klasifikácii pacientov s diabetes mellitus v bežnej klinickej praxi. Spomedzi 625 pacientov z celého Slovenska pôvodne klasifikovaných a liečených ako ako diabetici 2. typu, ktorí boli hospitalizovaní v NEDU Ľubochňa, až 81 (13 %) malo pozitívne autoprotílátky proti antigénovým štruktúram B-buniek, pričom vo všetkých prípadoch sa jednalo o autoprotílátky GADA (GADA⁺) a u časti (5 pacienti) z nich boli súčasne prítomné aj autoprotílátky IA-2A. Hoci výskyt GADA je u hospitalizovaných pacientov pravdepodobne vyšší než v populácii bežných

Tab. 2. Základné klinické a laboratórne charakteristiky súboru pri trvaní diabetu do 10 rokov

parameter	pacienti s negatívnym nálezom autoprotilátok (n = 148)	pacienti s pozitívou aspoň jednej autoprotilátky (n = 81)	pacienti s titrom GADA > 20 IU/ml (n = 23)
pohlavie (muži : ženy)	55,4 : 44,6	23,3 : 76,7***	20 : 80***
vek (roky)	56,8 ± 10,0	60,2 ± 10,6	60,3 ± 10,3
vek v čase diagnózy (roky)	48,7 ± 10,0	53,8 ± 9,6*	54,7 ± 9,5*
trvanie DM (roky)	6,6 ± 2,8	6 ± 3,4	5,4 ± 3,3
C-peptid (nmol/l)	0,65 ± 0,46	0,41 ± 0,38*	0,24 ± 0,27**
BMI (kg.m ⁻²)	34,2 ± 6,1	30,3 ± 6,7**	28,3 ± 5,6**
obvod pásu (cm)	113,7 ± 15,6	103,5 ± 17,4**	98,3 ± 13,3***
HbA _{1c} (% DCCT)	8,9 ± 2,0	9,0 ± 1,9	9,6 ± 1,7
STK (mm Hg)	138 ± 15,9	138 ± 19	128,5 ± 13,3*
DTK (mm Hg)	82,3 ± 10,8	85 ± 9,4	79,6 ± 6,9
celkový cholesterol (mmol/l)	4,8 ± 1,3	5,1 ± 1,0	5,1 ± 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,8 ± 1,0	2,9 ± 0,8	3,0 ± 0,6
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,5***	1,5 ± 0,7***
triglyceridy (mmol/l)	2,7 ± 2,0	2,0 ± 2,0	1,6 ± 0,9*
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	94,9 ± 25,7	94,2 ± 21,4	94 ± 17,6
UACR (mg/mmol)	9,6 ± 393	9,3 ± 34,5	1,8 ± 3,6
dialýza (podiel, %)	0	0	0
hypoglykémie (počet všetkých hypoglykémí < 4,0 mmol/l za 7 dní hospitalizácie)	0,22 ± 0,7	1,0 ± 1,3***	1,33 ± 1,3***
hypoglykémie (počet všetkých ťažkých hypoglykémí za 7 dní hospitalizácie)	0	0	0
liečba (podiel, %)			
metformín	82,6	63,3**	53,3**
sulfonylurea	38,9	33,3	26,7
gliptín	35	33,3	20
glitazón	0,7	0	0
agonista GLP-1R	5,4	0	0
gliflozín	6,7	3,33	6,7
inzulín	72,3	70	73,3
CDDI (IU/deň)	60,4 ± 31,0	40,3 ± 20,4*	40 ± 19
začiatok liečby inzulínom od stanovenia diagnózy DM (roky)	3,6 ± 2,9	3,1 ± 3,0	1,1 ± 0,7**
arteriová hypertenzia (podiel, %)	82,4	70	66,6
dyslipoproteinémi (podiel, %)	75,1	86,7	86,7
neuropatia (podiel, %)	83,1	83,3	80
KAN (podiel, %)	49	40,7	35,7
NPDR (podiel, %)	10	13,3	6,6
PDR (podiel, %)	3,4	3,3	0
slepota (podiel, %)	0	0	0
stav po IM (podiel, %)	4,7	3,3	6,6
koronárna revaskularizácia (podiel, %)	6,1	3,3	6,6
srdcové zlyhávanie (podiel, %)	1,4	3,3	6,6
stav po CMP (podiel, %)	6,8	3,3	0
amputácie na DK (podiel, %)	6,8	0	0
ochorenie štítnej žľazy (podiel, %)	20,1	44***	62,3***
ochorenie nadobličiek (podiel, %)	0	3,3	0
celiakia (podiel, %)	0	0	0
onkologické ochorenie (podiel, %)	4,7	6,7	6,7

CDDI – celodenná dávka inzulínu CMP – cievná mozgová príhoda DK – dolné končatiny DM – diabetes mellitus eGFR – vypočítaná glomerulárna filtrácia GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze IM – infarkt myokardu KAN – kardiolná autonómna neuropatia NPDR – neproliferatívna diabetická retinopatia PDR – proliferatívna diabetická retinopatia TAG – triglyceridy STK – systolický tlak krvi DTK – diastolický tlak krvi UACR – pomer močového albumínu a kreatinínu

* štatistická významnosť na úrovni $p < 0,05$ (v porovnaní s pacientmi s negatívnym nálezom autoprotilátok)

** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,01$ (v porovnaní s pacientmi s negatívnym nálezom autoprotilátok)

*** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,001$ (v porovnaní s pacientmi s negatívnym nálezom autoprotilátok)

Tab. 3. Základné klinické a laboratórne charakteristiky pacientov s GADA* podľa titrov GADA

parameter	pacienti s titrom GADA 1–2 IU/ml (n = 27)	pacienti s titrom GADA 2–20 IU/ml (n = 31)	pacienti s titrom GADA > 20 IU/ml (n = 23)
pohlavie (muži : ženy)	22,2 : 77,8	38,7 : 61,3*	27,7 : 72,3
vek (roky)	61,5 ± 10	62,6 ± 9,7	63 ± 10
vek v čase diagnózy (roky)	46,1 ± 10,8	47,0 ± 10,4	51 ± 10
trvanie DM (roky)	15,3 ± 8,5	15,9 ± 7,8	11,7 ± 10,1
C-peptid (nmol/l)	0,49 ± 0,27	0,41 ± 0,32	0,22 ± 0,25***
BMI (kg.m ⁻²)	31,5 ± 8,2	31,0 ± 5,3	28,3 ± 5,2
obvod pásu (cm)	114 ± 17	106 ± 15	100,4 ± 11,9**
HbA _{1c} (% DCCT)	9,2 ± 2,1	8,8 ± 1,3	9,5 ± 1,6
STK (mm Hg)	145 ± 22	138 ± 18	131 ± 18*
DTK (mm Hg)	86 ± 9	81 ± 11	79,5 ± 8,5*
celkový cholesterol (mmol/l)	4,6 ± 0,8	4,8 ± 1,4	4,9 ± 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,7 ± 0,8	2,8 ± 1,1	2,8 ± 0,7
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,6**
triglyceridy (mmol/l)	2,3 ± 0,9	2,3 ± 1,9	1,7 ± 0,9*
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	86,4 ± 25,9	71,6 ± 31,0	93,8 ± 28,6
UACR (mg/mmol)	12 ± 474	20,7 ± 48,1	2,9 ± 5,1
dialýza (podiel, %)	0	3,2	0
hypoglykémie (počet všetkých hypoglykémii < 4,0 mmol/l za 7 dní hospitalizácie)	0,26 ± 0,9	1,32 ± 2,5*	1,52 ± 1,62***
hypoglykémie (počet všetkých ťažkých hypoglykémii za 7 dní hospitalizácie)	0	0,06 ± 0,36	0
liečba (podiel, %)			
metformín	59,3	61,3	60,9
sulfonylurea	22,2	38,7	21,7
gliptín	51,9	22,6**	17,4**
glitazón	0	0	0
agonista GLP-1R	0	0	4,4
gliflozín	3,7	3,2	8,7
inzulín	74,1	87,1	82,6
CDDI (IU/deň)	61,2 ± 22,0	50,8 ± 22,4	45,8 ± 18,9*
začiatok liečby inzulinom od stanovenia diagnózy DM (roky)	12 ± 7	8,0 ± 5,5	4,6 ± 7,6**
arteriová hypertenzia (podiel, %)	84,6	90,3	73,9
dyslipoproteinémia (podiel, %)	92,6	90,3	91,3
neuropatia (podiel, %)	91,1	90,3	87
KAN (podiel, %)	65	57,7	45,5
NPDR (podiel, %)	29,6	35,5	8,7
PDR (podiel, %)	3,7	6,5	8,7
slepota (podiel, %)	0	3,2	0
stav po IM (podiel, %)	11,1	6,5	13
koronárna revaskularizácia (podiel, %)	7,4	6,5	13
srdcové zlyhávajúce (podiel, %)	7,7	3,2	4,3
stav po CMP (podiel, %)	3,7	3,2	0
amputácie na DK (podiel, %)	0	3,2	4,3
ochorenie štítnej žľazy (podiel, %)	29,6	45,2	62,6*
ochorenie nadobličiek (podiel, %)	7,4	3,2	0
celiakia (podiel, %)	0	0	0
hepatopatia (podiel, %)	55,5	58,1	26,1
hyperurikémia (podiel, %)	25,9	22,6	0**
onkologické ochorenie (podiel, %)	11,1	6,5	8,7

CDDI – celodenná dávka inzulínu CMP – cievná mozgová príhoda DM – diabetes mellitus DK – dolné končatiny GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozinovej fosfatáze IM – infarkt myokardu KAN – kardiolná autonómna neuropatia NPDR – neproliferatívna diabetická retinopatia PDR – proliferatívna diabetická retinopatia TAG – triglyceridy STK – systolický tlak krvi DTK – diastolický tlak krvi eGFR – vypočítaná glomerulárna filtrácia UACR – pomer močového albumínu a kreatinínu

* štatistická významnosť na úrovni $p < 0,05$ (v porovnaní s pacientmi s hraničným titrom 1–2 IU/ml)

** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,01$ (v porovnaní s pacientmi s hraničným titrom 1–2 IU/ml)

*** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,001$ (v porovnaní s pacientmi s hraničným titrom 1–2 IU/ml)

Tab. 4. Vybraté charakteristiky pacientov, u ktorých bolo možné diagnózu preklasifikovať na DM1T resp. LADA (GADA > 2 IU/ml, začiatok liečby inzulínom do 6 rokov od diagnózy, hodnota C-peptidu < 0,2 nmol/l)

pohlavie	vek v čase diagnózy (roky)	trvanie DM (roky)	BMI (kg/m ²)	C-peptid (nmol/l)	GADA IU/ml	IA-2A IU/ml	HDL-C (mmol/l)	TAG (mmol/l)	začiatok liečby inzulínom od diagnózy DM (roky)
žena	52	1	26,13	0,02	519	0,51	1,78	1,03	< 1
žena	49	2	20,57	0,02	283,4	92,11	2,62	0,83	1
žena	50	2	23,23	0,1	247,9	0,52	2,7	0,81	1
žena	57	3	33,2	0,1	300	31,28	1,68	0,92	2
muž	52	4	24,15	0,02	13,37	0,34	1,33	0,74	2
žena	39	7	32,05	0,06	340	51,24	1,22	1,62	< 1
žena	51	5	36,89	0,1	270,6	0,62	1,25	3,82	2
muž	37	8	23,24	0,11	230,5	0,24	0,93	0,94	< 1
žena	51	12	31,91	0,02	15,01	N.A	1,33	3,01	3
muž	46	13	30,02	0,03	238	0,5	1,05	1,12	6
žena	41	19	23,5	0,02	6,5	0,54	0,87	0,9	< 1
žena	42	22	30,76	0,02	391,6	0,32	1,91	1,06	3
žena	54	22	26,04	0,02	460	0,51	1,66	1,67	3
muž	44	23	30,25	0,11	7,47	0,61	1,12	1,88	6
žena	46	24	35,5	0,16	11,02	N.A	1,07	1,68	6
muž	36	30	33,87	0,02	8,01	0,36	1,4	1,1	< 1
žena	37	31	28,65	0,15	28,08	0,41	1,47	2,65	< 1
žena	43	32	21,34	0,02	389,5	0,41	1,17	1,5	6

DM – diabetes mellitus GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze TAG – triglyceridy

ambulantných pacientov, výsledky poukazujú na pretrvávajúcu neistotu pri klasifikácii DM diagnostikovaným v dospelom veku.

Spomedzi GADA⁺ malo 31 % pacientov, resp. 4 % pacientov z celého súboru, nízke hodnoty C-peptidu (< 0,2 nmol/l) a 28 %, resp. 3,7 % pacientov hodnoty C-peptidu v intermedijnom pásme (0,2–0,4 nmol/l).

Výšetrenie GADA a C-peptidu s ohľadom na ostatné relevantné charakteristiky (potreba liečby inzulínom, čas od diagnózy do začatia liečby inzulínom) v našej štúdii umožnilo preklasifikovať resp. „pridať“ diagnózu DM1T/LADA (ako hlavnú resp. súbežnú príčinu DM) až u 2,9 % (s nízkou hladinou C-peptidu, jednoznačnou pozitívitou GADA a potrebou liečby inzulínom do 6 rokov od diagnózy diabetu), resp. u 3,7 % pacientov (vrátane intermedijných hodnôt C-peptidu). Ak sa nebral do úvahy čas do začatia liečby inzulínom, klinicky významný podiel autoimunitnej inzulinídy bolo možné predpokladať až u 6,1 % pacientov. Táto skutočnosť má nepochybne významný klinický dosah nakoľko u mnohých pacientov bolo potrebné prehodnotiť liečbu v zmysle iniciácie inzulínu (pokiaľ pacient ešte inzulínom nebol liečený) a vysadenia OAD, ktoré sú podľa SPC u pacientov s nízkou hladinou C-peptidu

nevhodné, resp. nie je dostatok skúseností pre ich používanie (vrátane SGLT2 inhibítorov či sulfonylurejy).

Stanovovania markerov funkcie B-buniek (C-peptid) a autoimunitnej inzulinídy (GADA, IA-2A) u pacientov s DM2T, resp. u pacientov so začiatkom DM v dospelom veku má význam najmä z hľadiska terapeutického manažmentu. Práce iných autorov ukázali, že včasná liečba inzulínom u pacientov s LADA môže napomôcť dlhšie udržať funkcie B-buniek v porovnaní so sulfonylureou, čo môže mať vplyv na prognózu pacienta [27].

Diskutovanou otázkou však je, ktorí pacienti s DM2T sú optimálnymi kandidátmi pre vyšetrenie, či vyšetrenie má opodstatnenie iba v čase diagnózy diabetu alebo aj v neskoršom priebehu diabetu a ako hodnotiť nálezy v kontexte s ostatnými vyšetrovanými parametrami a či je prítomnosť GADA dostatočným kritériom pre preklasifikovanie pacienta.

Kým nižší C-peptid, BMI a obvod pásu boli očakávanými nálezmi u pacientov s GADA⁺, zaujímavým pozorovaním tejto štúdie bolo, že medzi GADA⁺ pacientmi dominovali ženy a pacienti mali vyššie hodnoty HDL-cholesterolu, vyšší výskyt hypoglykémii a vyžadovali nižšie dávky inzulínu (tab. 1). Navyše, v skupine pacientov s vysokými titrami GADA sa tieto charakteristiky ešte zvý-

Tab. 5. Vybraté charakteristiky u pacientov s jednoznačnou pozitivitou GADA, trvaním diabetu > 15 rokov a zachovanou sekréciou inzulínu (C-peptid > 0,4 nmol/l)

pohlavie	vek v čase diagnózy (roky)	trvanie DM (roky)	BMI (kg/m ²)	C-peptid (nmol/l)	GADA IU/ml	IA-2A IU/ml	HDL-C (mmol/l)	TAG (mmol/l)	začiatok liečby inzulínom od diagnózy DM (roky)
žena	33	22	26,95	0,42	3,14	0,36	0,89	2,1	16
žena	41	32	23,74	0,43	396	0,61	1,12	3,02	32
žena	45	16	28,1	0,46	2,14	0,39	1,13	2,54	16
muž	50		29,74	0,46	2,96	0,39	1,22	1,38	
muž	43	24	33,14	0,5	8,38	0,31	0,8	1,55	16
žena	48	20	33,15	0,71	3,75	0,95	1,06	2,02	8
žena	21	16	31,56	0,77	7,82	0,52	0,84	3,1	16

DM – diabetes mellitus GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze TAG – triglyceridy

raznili a pribudli k nim aj nižšia hladina triglyceridov, nižší STK a skorší začiatok liečby inzulínom (tab. 3). Vyššie hodnoty HDL-cholesterolu, nižšie hodnoty triglyceridov a častejší výskyt hypoglykémii sa združoval s GADA⁺ pacientmi aj po rozdelení podľa hladín C-peptidu (tab. 7), keď sa združovali s jeho nízkymi hodnotami. Okrem vyšších hodnôt HDL-cholesterolu a nižších hodnôt triglyceridov mali pacienti s nízkymi hodnotami C-peptidu (< 0,2 nmol/l) vyšší výskyt hypoglykémii, častejšie boli liečení inzulínom a menej prípravkami sulfonylurey. V iných parametroch sa od pacientov s normálnou sekréciou inzulínu nelíšili. Pacienti s intermediárnymi hodnotami C-peptidu sa v sledovaných parametroch od pacientov s normálnymi hodnotami C-peptidu (> 0,4 nmol/l) nelíšili. Hladiny C-peptidu signifikantne inverzne korelovali nielen s titrami GADA ($r = -0,29$, $p < 0,01$), ale aj s hodnotami HDL-cholesterolu ($r = -0,26$, $p < 0,05$) a signifikantnej pozitívnej korelovali s hodnotami triglyceridov ($r = 0,46$, $p < 0,001$). Rovnaké, resp. ešte silnejšie korelácie medzi hladinami C-peptidu a HDL-cholesterolu ($r = -0,33$, $p < 0,01$) a triglyceridov ($r = -0,27$, $p < 0,001$) boli zistené aj u GADA⁻ pacientov. Korelácie medzi HDL-cholesterolom a C-peptidom boli opakovane popísané aj v literatúre [11,28] a dávajú sa do súvislosti s inzulínovou rezistenciou, ktorú odráža aj hodnota C-peptidu a tiež ako prejav u pacientov s nízkym C-peptidom. Vyšetrenie HDL-cholesterolu a triglyceridov sa tak javí ako užitočný parameter pri hodnotení významu positivity GADA.

Výsledky našej štúdie sú v zhode s literárnymi údajmi, ktoré zdôrazňujú heterogenitu a rozdeľujú pacientov s LADA do 2 skupín s odlišnými klinickými, autoimunitnými aj genetickými črtami, a to práve s ohľadom na titre autoprotilátok [14,15,31]. Podľa týchto údajov sa pacienti s vysokými titrami alebo pozitivitou viacerých autoprotilátok vo viacerých črtách podobajú pacientom s DM1T (nízky BMI, prítomnosť iných autoimunitných ochorení), zatiaľ čo pacienti s nízkymi titrami jednej autoprotilátky sa viacerými typickými črtami (obezita a iné prejavy me-

tabolického syndrómu) ako aj pomalšou progresiou úbytku sekrécie inzulínu podobajú pacientom s DM2T [14,15,31].

Rovnako v našej štúdiu, vysoké titre GADA⁺ (a v niekoľkých prípadoch aj dvojkomibácia GADA⁺ a IA-2A⁺) dominovali práve u pacientov s nízkym C-peptidom a skorou potrebou liečby inzulínom aj pri krátkom trvaní diabetu a u pacientov, ktorí boli preklasifikovaní na DM1T/LADA, resp. u ktorých sme sa rozhodli „pridať“ diagnózu DM1T/LADA ako súběžnú príčinu DM (tab. 4). Vysoké hodnoty HDL-cholesterolu a nízke hodnoty triglyceridov (povážšie doprevádzané aj nižším BMI) by mohli byť v súlade s nižším podielom inzulínovej rezistencie u týchto pacientov.

Na druhej strane, štúdia tiež preukázala, že autoprotilátky môžu byť prítomné aj u mnohých pacientov s normálnou hodnotou C-peptidu napriek dlhšiemu trvaníu ochorenia. V našej štúdiu 7/81 (8,6 %) GADA⁺ pacientov malo napriek jednoznačnej pozitivite GADA a trvaníu DM > 15 rokov zachovanú sekréciu inzulínu s hodnotami C-peptidu > 0,4 nmol/l s potrebou iniciácie liečby inzulínom po viac ako 8 rokoch (u väčšiny po > 16 rokoch) a niektorí z nich liečbu inzulínom nevyžadovali vôbec (tab. 5). Aj keď titre GADA⁺ boli nižšie než u pacientov s nízkymi hodnotami C-peptidu, u väčšiny (7/10) pacientov boli stredne vysoké (tab. 6). Títo pacienti mali nižšie hodnoty HDL-cholesterolu a vyššie hodnoty triglyceridov než predošlá skupina. Takýto nález môže byť predmetom diferenciálne diagnostikovej neistoty. Môže napr. poukazovať, že AI typická pre DM1T ako aj inzulínová rezistencia spolu s ostatnými prejavmi metabolického syndrómu typickými pre DM2T môžu u rovnakého pacienta prebiehať súběžne, v rôznom pomere, resp. že predošlá prítomnosť typického DM2T nevylučuje možnosť neskôr nasadzujúcej AI s následnými klinickými prejavmi, ako aj, že prítomnosť markerov AI neznamena automaticky DM1T/LADA. V klinickej praxi je preto u takýchto pacientov vhodné sledovania dynamiky C-peptidu.

Tab. 6. Vybraté charakteristiky pacientov s hraničnou pozitivitou GADA (1–2 IU/ml)

pohlavie	vek v čase diagnózy (roky)	trvanie DM (roky)	BMI (kg/m ²)	C-peptid (nmol/l)	GADA IU/ml	IA-2A IU/ml	HDL (mmol/l)	TAG (mmol/l)	začiatok liečby inzulínom od diagnózy DM (roky)
muž	46	10	25,38	0,16	1,75	0,54	0,96	1,78	10
žena	35	36	40,7	0,18	1,12	0,34	1,27	0,94	27
žena	47	27	32,35	0,19	1,05	0,39	1,03	2,32	
žena	43	19	37,58	0,21	1,43	0,28	0,99	1,7	12
žena	48	11	33,66	0,28	1,13	0,41	0,77	1,99	
žena	46	15	40,08	0,28	1,79	0,5	1,34	1,92	
žena	52	6	35,08	0,29	1,35	0,29	1,24	2,29	6
žena	33	33	42,86	0,29	1,59	0,62	0,9	4,43	16
žena	20	15	32,72	0,3	1,11	0,29	0,89	2,1	10
žena	64	8	34,89	0,35	1,92	0,65	1,09	2,35	
žena	39	27	25,91	0,36	1,29	N.A.	1,12	1,36	27
žena	38	21	28,65	0,37	1,61	0,34	1,22	1,85	7
žena	46	11	25,71	0,41	1,37	0,33	1,05	3,42	1
žena	35	20	32,27	0,45	1,08	0,28	1,02	3,02	
muž	49	14	31,52	0,45	1,16	0,41	0,72	3,59	10
muž	40	20	25,51	0,47	1,84	0,36	0,9	2,56	12
žena	45	15	31,263	0,48	1,83	0,3	0,74	2,74	8
žena	50	13	10,08	0,57	1,69	0,54	1,05	3,86	10
žena	67	3	25,1	0,61	1,12	0,29	1,9	1,54	
žena	57	10	43,56	0,63	1,15	0,27	1,5	1,41	
žena	57	10	43,56	0,63	1,15	0,27	1,5	1,41	
žena	50	15	29,07	0,63	1,52	0,34	0,87	3,82	13
muž	56	14	27,17	0,64	1,29	0,39	1,04	1,56	
muž	45	16	23,99	0,7	1,15	0,46	1,15	1,15	16
muž	50	13	15,89	0,85	1,5	0,41	0,94	2,18	
žena	58	11	33,06	1,07	1,07	0,43	1,36	2	7
žena	28	<1	42,7	1,31	1,24	0,4	0,93	1,66	10

DM – diabetes mellitus GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozínovej fosfatáze TAG – triglyceridy

Inou otázkou je, ako hodnotiť pacientov s hraničnou pozitivitou GADA (1–2 IU/ml). Takýchto pacientov bolo v našom súbore 27/625 (4,3 %). Ako zobrazuje tab. 6, väčšina z nich (15/27, 56 % pacientov) mala hodnotu C-peptidu > 0,4 nmol/l, alebo 9/27 (33 %) pacientov intermediárne hodnoty C-peptidu (0,2–0,4 nmol/l) aj pri dlhom trvaní diabetu. Mierne znížené hodnoty malo 3/27 (11 %) pacientov, po dlhšom trvaní diabetu a neskorou potrebou inzulínovej terapie, resp. bez nej. Pacienti s hraničnou pozitivitou GADA sa okrem signifikantne vyššieho podielu žien a hranične nižšieho BMI a DTK v hodnotených parametroch nelíšili od DM2T s GADA; čo je opäť v súlade s literatúrou [8,9,14,15,18,21,23,25]. Teda, zatiaľ

čo u pacientov s hraničnými (1–2 IU/ml) alebo nízkymi titrami GADA sa môže jednať o spornú (laboratórnu) pozitivitu, resp. málo agresívnu formu AI, u pacientov s vysokými titrami GADA a normálnymi hodnotami C-peptidu nemožno vylúčiť, že AI sa u týchto pacientov objavila (pridala sa) v neskoršom priebehu trvania diabetu, s rizikom urýchlenia úbytku sekrécie inzulínu v budúcnosti. U týchto pacientov je potrebné sledovať ďalší vývoj dynamiky sekrécie inzulínu s navrhovaným odstupom 2–5 rokov.

Komplikujúcim nálezom v našej štúdii bol nález pomerne vysokého podielu GADA pacientov, u ktorých napriek relatívne krátkemu trvaniu diabetu je hladina C-peptidu nízka alebo hraničná (< 0,4 nmol/l). Títo pacienti sa od

Tab. 7. Základné klinické a laboratórne charakteristiky pacientov s GADA⁺ rozdelených podľa hodnoty C-peptidu

parameter	pacienti s hodnotou C-peptidu < 0,2 nmol/l (n = 25)	pacienti s hodnotou C-peptidu 0,2–0,4 nmol/l (n = 23)	pacienti s hodnotou C-peptidu > 0,4 nmol/l (n = 33)
pohlavie (muži : ženy)	32 : 68	13,6 : 86,4**	36,4 : 63,6
vek (roky)	61,9 ± 9,7	62,9 ± 9,2	62,2 ± 10,5
vek v čase diagózy (roky)	45,9 ± 9,5	47,9 ± 11,9	48,9 ± 10,6
trvanie DM (roky)	15,9 ± 10,9	14,5 ± 9,1	13,4 ± 6,7
C-peptid (nmol/l)	0,08 ± 0,06***	0,29 ± 0,06***	0,66 ± 0,23
BMI (kg.m ⁻²)	28,1 ± 5,6	33,0 ± 5,6	29,9 ± 6,8
obvod pása (cm)	102,3 ± 14,7	111,5 ± 13,6	108,4 ± 16,4
HbA _{1c} (%; DCCT)	9,4 ± 1,5	9,1 ± 1,7	9,1 ± 1,8
STK (mm Hg)	135 ± 19	138 ± 20	141 ± 21
DTK (mm Hg)	80 ± 10	821 ± 9	84 ± 10,3
celkový cholesterol (mmol/l)	4,8 ± 0,9	4,4 ± 0,9	5,0 ± 1,2
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,7 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,9 ± 0,9
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,4 ± 0,5***	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3
triglyceridy (mmol/l)	1,6 ± 0,8*	1,9 ± 0,7	2,6 ± 1,8
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	86,4 ± 36,4	73,9 ± 22,7	87,4 ± 25,6
UACR (mg/mmol)	8,7 ± 22,6	11,9 ± 51,6	16,3 ± 43,3
dialýza (podiel, %)	4	0	0
hypoglykémie (počet všetkých hypoglykémii < 4,0 mmol/l za 7 dní hospitalizácie)	2,2 ± 2,3**	0,45 ± 0,85	0,55 ± 1,7
hypoglykémie (počet všetkých ťažkých hypoglykémii za 7 dní hospitalizácie)	0	0	0,06 ± 0,35
liečba (podiel, %)			
metformín	48	59,1	70
sulfonylurea	8***	27,3	45
gliptín	20	22,7	39,4
glitazón	0	0	0
agonista GLP-1R	0	0	0
gliflozín	4	0	9,1
inzulín	47 ± 15,8	81,8	72,7
CDDI (IU/deň)		95,5 ± 19,8	54,5 ± 28,1
začiatok liečby inzulinom od stanovenia diagnózy DM (roky)	4,6 ± 6,3**	9,6 ± 7,1	10,3 ± 6,8
arteriová hypertenzia (podiel, %)	72	95,5	84,4
dyslipoproteinémia (podiel, %)	88	91	94
neuropatia (podiel, %)	92	90,9	91
KAN (podiel, %)	45	66,7	60,7
NPDR (podiel, %)	24	27,3	27,3
PDR (podiel, %)	8	4,5	6,1
slepota (podiel, %)	0	0	3
stav po IM (podiel, %)	8	4,5	15,2
koronárna revaskularizácia (podiel, %)	12	4,5	9,1
srdcové zlyhávania (podiel, %)	4	0	9,4
stav po CMP (podiel, %)	4	0	3
amputácie na DK (podiel, %)	8	0	0
ochorenie štítnej žľazy (podiel, %)	41,3	54,5	43
ochorenie nadobličiek (podiel, %)	0	9,1	6,1
celiakia (podiel, %)	0	0	0
hepatopatia (podiel, %)	36	45,5	57,6
hyperurikémia (podiel, %)	8	18,2	21,2
onkologické ochorenie (podiel, %)	4	9,1	8,7

CDDI – celodenná dávka inzulinu CMP – cievná mozgová príhoda DM – diabetes mellitus DK – dolné končatiny eGFR – vypočítaná glomerulárna filtrácia GADA – autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej HDL-C – HDL-cholesterol IA-2A – autoprotilátky proti tyrozinovej fosfatáze IM – infarkt myokardu KAN – kardiálna autonómna neuropatia NPDR – neproliferatívna diabetická retinopatia PDR – proliferatívna diabetická retinopatia TAG – triglyceridy STK – systolický tlak krvi DTK – diastolický tlak krvi UACR – pomer močového albumínu a kreatinínu

* štatistická významnosť na úrovni $p < 0,05$ (v porovnaní s pacientmi s hodnotou C-peptidu > 0,4 nmol/l)

** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,01$ (v porovnaní s pacientmi s hodnotou C-peptidu > 0,4 nmol/l)

*** štatistická významnosť na úrovni $p < 0,001$ (v porovnaní s pacientmi s hodnotou C-peptidu > 0,4 nmol/l)

GADA⁺ pacientov s C-peptidom < 0,4 nmol/l líšili iba v častejšom zastúpení žien, nižšom C-peptide, častejšom výskyte hypoglykémie a nižších dávkach inzulínu.

Výsledky našej štúdie nepriamo ukazujú, že v patogenéze DM u pacientov iniciálne diagnostikovaných a vedených ako DM2T a so súčasnou prítomnosťou GADA sa súčasne uplatňujú mechanizmy typické tak pre DM2T (inzulínová rezistencia) ako aj DM1T (autoimunitná inzultída) a to v rôznej intenzite, rôznom pomere a v rôznej časovej následnosti, ako plynulé kontinuum, čo vysvetľuje aj rozdiely medzi jednotlivými pacientmi. To však nevylučuje, že u niektorých pacientov sa môže skutočne jednať „prakticky výlučne“ len o jeden z typov diabetu.

Avšak, vo všeobecnosti, prítomnosť GADA⁺ u pacientov vedených ako DM2T neznamená automaticky dôvod pre preklasifikovanie na LADA. Obzvlášť pri hraničných titroch a ak pod pojmom LADA máme na mysli iba pomalšie sa rozvíjajúci podtyp DM1T. A naopak, neprítomnosť GADA nevylučuje nižšie hodnoty C-peptidu a potrebu liečby inzulínom. Náleží je potrebné hodnotiť v kontexte s ostatnými klinickými a laboratornými ukazovateľmi.

Znakmi zdôrazňujúcimi podiel a úlohu autoimunitnej inzultídy sú podľa našich výsledkov vysoké titry GADA, nízke hodnoty C-peptidu, ako aj skorá potreba liečby inzulínom pri kratšom trvaní diabetu a prítomnosť ochorenia štítnej žľazy (pováčšine autoimunitnej genézy). V klinicky využiteľných parametroch sa GADA⁺ pacienti s nízkou hladinou C-peptidu od GADA⁺ pacientov s normálnou hladinou C-peptidu líšili iba vyššími hodnotami HDL-cholesterolu, nižšími hodnotami triglyceridov a potrebou skoršieho začiatku liečby inzulínom. V iných hodnotených parametroch sa nelíšili. Znakmi zdôrazňujúcimi dominanciu mechanizmov typických pre DM2T (inzulínová rezistencia) je vyššia hodnota BMI, obvodu pása, normálna hodnota C-peptidu, nízka hodnota HDL-cholesterolu, vyššie hladiny triglyceridov, vyšší krvný tlak a iba hraničné titry GADA.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S62-S69.
2. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus – Provisional report of WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539–553.
3. 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(3): E409-E413.
4. Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 970–975.
5. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48(11): 2195–2199.
6. Guglielmi C, Palermo A, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in the adults (LADA) in Asia: from pathogenesis and epidemiology to therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28(Suppl 2): 2540–2546.
7. Banerjee S, Bytci F. Latent Autoimmune Diabetes of Adulthood (LADA): A Commonly Misdiagnosed Condition as Type II Diabetes Mellitus. *Medicine Journal* 2016; 3(1): 1–5.
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(4): 908–913.
9. Huang G, Xiang Y, Pan L et al. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(5): 363–368.
10. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus – A Mini-Review. *Gerontology* 2014; 60(3): 189–196.
11. Laakso M, Voutilainen E, Sarlund H et al. Inverse relationship of serum HDL and HDL2 cholesterol to C-peptide level in middle-aged insulin-treated diabetics. *Metabolism* 1985; 34(8): 715–720.
12. Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1654–1659.
13. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(7): 511–519.
14. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia* 2001; 44(8): 1005–1010.
15. Liu L, Li X, Xiang G et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care* 2015; 38(1): 16–21.
16. Martinka E. Úskalia klasifikácie diabetes mellitus zo začiatkom v dospelom veku. Lufema: Bratislava 1999.
17. Migdalis IN, Iliopoulou V, Kalogeropoulou K et al. Correlation between high density lipoprotein cholesterol and C-peptide in sulfonylurea-treated diabetic patients. *J Med* 1989; 20(5–6): 349–355.
18. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR et al. [Action LADA 8]. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(6): 446–451. Erratum in *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(8):693.
19. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H et al. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2): 2S62–2S67.
20. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL et al: Evidence of islet cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(1): 32–38.
21. 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(1): 302–310.
22. Redondo MJ. LADA Time for a New Definition. *Diabetes* 2013; 62(2): 339–340.
23. Reghina AD, Florea S, Constantin M et al. The Impact of Thyroid Autoimmunity on the Clinical and Diabetes Parameters of Patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123(9): 543–547.
24. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia* 2010; 53(7): 1250–1253.
25. Sachdeva N, Paul M, Badal D et al. Preproinsulin specific CD8+ T cells in subjects with latent autoimmune diabetes show lower frequency and different pathophysiological characteristics than those with type 1 diabetes. *Clin Immunol* 2015; 157(1): 78–90.
26. Shields BM, Peters JL, Cooper Ch et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open* 2015; 5(11): e009088. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009088>>.
27. Thunander M, Petersson C, Jonzon K et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(2): 247–255.
28. Tiittanen M, Huupponen JT, Knip M et al. Insulin treatment in patients with type 1 diabetes induces upregulation of regulatory T-cell

markers in peripheral blood mononuclear cells stimulated with insulin in vitro. *Diabetes* 2006; 55(12): 3446–3454.

29. Tuomi T, Carlsson A, Li H et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48(1): 150–157.

30. 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; 42(2): 359–362.

31. Turner R, Stratton I, Horton V et al. [UK Prospective Diabetes Study Group]. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350(9087): 1288–1293.

32. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M et al. [NIRAD Study Group]. GADA Titer-Related Risk for Organ-Specific Autoimmunity in LADA Subjects Subdivided according to Gender (NIRAD Study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(10): 3759–3765.

doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.

✉ martinka@nedu.sk

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o.,
Ľubochňa, Slovenská republika

www.nedu.sk

Doručeno do redakce 25. 7. 2016

Přijato po recenzi 1. 8. 2016