

# HETEROGENITATEA DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2 LA MATURI

## THE VARIETY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 AT ADULTS

### Rezumat

La maturi de obicei se stabilește diagnosticul de diabet de tip 2. Din anii 1980, subiecții cu diabet de tip 2, care nu răspund la tratamentul cu sulfanilureice sunt considerați ca pacienți cu diabet de tip 1 lent progresiv. Actualmente acest subtip este considerat diabet autoimun cu evoluție lentă la maturi (LADA).

Zinaida ALEXA

*Clinica Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”*

### Summary

An adult presenting with diabetes is usually assumed to have type 2 diabetes. Since the 1980, type 2 diabetic subjects who had failed sulfonylurea therapy soon after diagnosis have been thought to be actually slowly progressive type 1 patients. This diabetes sub-type is currently referred to as latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

### Actualitatea temei

Diabetul zaharat este una dintre preocupările majore ale serviciului național de ocrotire a sănătății. În ultimele decenii incidența și prevalența diabetului au crescut considerabil, în special, din contul diabetului zaharat de tip 2 la adulți [1], care după opiniile experților OMS este o epidemie neinfecțioasă [OMS]. În conformitate cu datele *Diabetes Atlas*, 2000, pe glob erau înregistrați 151 mln. de bolnavi cu diabet de tip 2. Numărul bolnavilor cu diabet zaharat se dublează la fiecare 15 ani, și conform datelor de statistică, actualmente el a atins cifra de 175 mln., iar către anul 2010, numărul acestora va depăși limita de 230 mln., atingând în 2025 cifra de 300 mln. [4].

Situația este similară și în Republica Moldova. La data de 01. 01. 2003, în evidența endocrinologilor erau 33.064 pacienți cu diabet zaharat [5].

Experiența clinică demonstrează că, în majoritatea cazurilor de diabet primar depistat la pacienții maturi, sunt prezente simptome specifice pentru diabetul de tip 2. Acesta reprezentând o afecțiune cronică cauzată de insuficiența relativă de insulină, manifestată prin hiperglicemie cronică cu dezvoltarea complicațiilor tardive specifice diabetului. Datele de statistică evidențiază că, diabetul de tip 2 este depistat preponderent la pacienții cu vârsta de peste 40 ani [1].

În 1986 L.Groop și coaut. [10] explorând pacienții maturi cu diabet de tip 2 în Finlanda, au depistat prezența autoanticorpilor GAD la circa 9,3% dintre cei 1122 bolnavi investigați. Diabetul la acești pacienți avea următoarele caracteristici: debutul maladiei după vârsta de 35 ani; lipsa cetonuriei în minimum primele 6 luni de evoluție ale maladiei; absența cetonuriei pe fondal de dietoterapie sau în asociere cu administrarea antidiabeticelor orale; prezența ICA, GAD și nivelul scăzut de C-peptid. Acești pacienți prezentau o formă specifică de diabet, care nu corespundea nici criteriilor clinice stipulate pentru diabetul de tip 1 „clasic”, nici celor specifice diabetului zaharat de tip 2. Mai târziu, T. Tuomi, (1993) [15] și P. Zimmet, (1994) [18] luând în considerare prezența autoanticorpilor către antigenii celulelor beta (considerați

marcheri ai afectării autoimune) la pacienții maturi, au propus spre aprobare termenul de diabet autoimun cu evoluție lent - Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).

Conform datelor recente din domeniul diabetologiei, este necesar de a investiga toți pacienții cu tipul 2 de diabet la prezența/absența markerilor imunologici (ICA și GAD), pentru a diagnostica ferm forma LADA.

Din aceste considerente **scopul** studiului a vizat determinarea prezenței/absenței markerilor imunologici (ICA și GAD) la pacienții cu diabet de tip 2, pentru a depista forma LADA.

### Material și metode

Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican mun. Chișinău (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Endocrinologie, Clinica Endocrinologie) în perioada anilor 2004 – 2007. Pentru realizarea obiectivelor propuse au fost investigați clinic și paraclinic 89 pacienți, care au solicitat asistență endocrinologică. Toți pacienții incluși în studiu, au fost examinați clinic și paraclinic în momentul solicitării asistenței medicale specializate. În rezultatul examenului clinic inițial, care a cuprins acuzele, anamnezicul bolii și al vieții, datele obiective și starea somatică generală s-a constatat că, la 22 pacienți (24,7%) starea sănătății corespundea criteriilor clinice pentru diabetul de tip 1 iar la 67 (75,3%) pacienți – întrunea criteriile pentru diabetul de tip 2. În continuare, la pacienții cu diabet de tip 2 au fost evaluați indicii paraclinici, prezența/absența ICA și GAD. În funcție de rezultatele acestei testări, pacienții au fost repartizați în 2 subgrupe: „Ac-pozitivi” cu prezența anticorpilor către ICA și GAD – subgrupul A și „Ac-negativi” anticorpi către ICA și GAD absenți - subgrupul B.

### Rezultate

Bolnavii cu diabet de tip 2 cu anticorpii pozitivi, (subgrupul A) constituiau 19,1 % (17), dintre ei 8 (47,06%) de sex masculin și 9 (52,94%) de sex feminin, vârsta medie 41,88 ± 1,15 ani. Subgrupul B a inclus 28 bărbați (56%) și 22 femei (44%), cu vârsta medie de 41,26 ± 0,63 ani.

Tabelul 1

Caracteristica clinică și paraclinică a diabetului de tip 2 în coraport cu prezența/absența ICA și GAD

Simptome	Tipuri de diabet	Diabet tip 2 „anticorpi pozitivi”	Diabet tip 2 „anticorpi negativi”
<b>Semne majore:</b>		<b>47,1%</b>	<b>26,4</b>
Poliurie			
Polidipsie		41,2%	22%
Pierdere ponderală:		41,2%	18%
• Până la 5 kg			
• 5 – 10 kg			2%
• peste 10 kg		35,3%	
		5,9%	
<b>Semne minore:</b>		<b>35,3%</b>	<b>45,6%</b>
prurit cutanat		17,6%	24%
xerostomie		52,9%	62%
<b>Dureri în membrele inferioare cu parestezii</b>		-	8%
<b>Scăderea acuității vizuale</b>		-	2%
<b>Cetoacidoză la debut</b>		-	-
<b>Diabet diagnosticat ocazional</b>		<b>17,6%</b>	<b>20%</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		24,82 ± 0,97	26,58 ± 0,37
<b>TA sistolică ( mmHg)</b>		127,1 ± 2,7	136,7 ± 1,5
<b>TA diastolică (mmHg)</b>		82,4 ± 1,36	89,3 ± 1,1
<b>C-peptid (ng/ml)</b>		1,86 ± 0,3	2,65 ± 0,14
<b>ICA</b>		pozitiv	negativ
<b>GAD</b>		pozitiv	negativ
<b>Glicemia a jeun (mmol/l)</b>		10,02 ± 0,86	9,22 ± 0,31
<b>HbA1c (%)</b>		7,97 ± 0,57	7,17 ± 0,19
<b>Colesterol total (mmol/l)</b>		5,03 ± 0,25	5,18 ± 0,16
<b>Trigliceride (mmol/l)</b>		1,47 ± 0,22	1,96 ± 0,17
<b>HDL-colesterol (mmol/l)</b>		1,7 ± 0,05	1,14 ± 0,03
<b>LDL-colesterol (mmol/l)</b>		3,09 ± 0,26	3,05 ± 0,13

Din datele reflectate în tabelul 1 este evident că, diabetul de tip 2 cu „Ac negativi” nu diferă statistic semnificativ (P>0,05) de diabetul de tip 2 „Ac pozitivi”, privind simptomele clinice.

Continuitatea studiului a vizat efectuarea analizei comparative a valorilor IMC în grupele studiate. La bolnavii cu diabet de tip 2 „Ac pozitivi” valoarea IMC a fost mai redusă comparativ cu cea a pacienților cu diabet de tip 2 care nu aveau anticorpi (P<0,05). În funcție de valoarea IMC subgrupele pacienților cu diabet de tip 2 „Ac pozitivi” și cu diabet de tip 2 „Ac negativi” au fost divizate în încă 2 subgrupe: pacienți normo- și supraponderali. La compararea acestor 2 subgrupe respectiv au fost obținute următoarele rezultate:

- ◆ persoanele normoponderale cu diabet de tip 2 „Ac pozitivi” aveau IMC mai redus comparativ cu cele din subgrupul cu diabet de tip 2 „Ac negativi” (21,56±0,63 kg/m<sup>2</sup> versus 23,38 ± 0,46 Kg/m<sup>2</sup>) (P<0,001).
- ◆ persoanele supraponderale din aceste subgrupe nu prezentau diferențe statistic semnificative privind valoarea IMC (P>0,05).

La pacienții cu diabet de tip 2 „Ac-pozitivi” nivelul de C-peptid a manifestat diferențe semnificative statistic (P < 0,05), comparativ cu diabetul de tip 2 „Ac negativi” - 1,86 ± 0,3 ng/ml și respectiv 2,65 ± 0,14 ng/ml. La normoponderali cu anticorpi pozitivi nivelul de C-peptid a fost mai redus (0,94 ± 0,25 ng/ml), versus pacienții normoponderali cu anticorpi negativi (1,91±0,17 ng/ml), diferențele fiind cu semnificație statistică (P<0,01). Pacienții supraponderali cu anticorpi pozitivi și cei cu anticorpi negativi nu se deosebeau după valorile nivelului de peptid C (P > 0,05).

La 60 pacienți cu diagnosticul inițial de diabet de tip 2 s-au determinat anticorpii ICA și GAD. Rezultate pozitive, care confirmă prezența anticorpilor au fost obținute la 17 pacienți, dintre care: ICA au fost determinați la 8 pacienți (13,3%), prezența GAD

la 7 (11,7%) și numai la un singur pacient (1,7%) a fost constatată asocierea ICA și GAD. Acest grup de persoane cu diabet zaharat de tip 2 „Ac pozitivi” pot fi considerați pacienți cu LADA.

Este de menționat că, la bolnavii cu LADA gradul de perturbare a metabolismului glucidic și lipidic confirmat prin investigații paraclinice nu a manifestat diferențe statistic semnificative (P > 0,05), comparativ cu subgrupul „Ac negativi”.

### Discuții

Conform studiilor lui P.Z. Zimmet, (1999) diabetul autoimun, care se dezvoltă la maturi, poate să nu difere clinic de diabetul de tip 2 și să se manifeste prin agravarea treptată a controlului metabolic, cu instaurarea ulterioară a insulinonecesității.

Termenul LADA întrunește pacienții cu fenotip caracteristic diabetului de tip 2, asociat cu prezența autoanticorpilor ctre celulele insulare și reducerea lent a funcției secretorii a celulelor beta [14].

Rezultatele studiului U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) au demonstrat că, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 „clasic” în 6% cazuri erau prezenți ICA, la 10% din investigații s-au determinat GAD și 4% dintre pacienți prezentau asocierea ICA și GAD. Prezența autoanticorpilor corela cu debutul diabetului la o vârstă mai tânără, cu indexul masei corporale mai redus și cu nivel de C-peptid diminuat [16]. Procesul autoimun în cadrul LADA are un șir de particularități. În calitate de marcheri ai procesului autoimun caracteristic pentru LADA au fost evidențiați ICA și GAD, ultimii fiind depistați mult mai frecvent la această categorie de pacienți [15,16].

Borg H., Gottsäter A., (2002) au efectuat studii pe parcursul a 12 ani, care au avut drept scop studierea progresării disfuncției

beta-celulare la 107 pacienți cu diabet de tip 2 cu autoanticorpi ICA și GAD pozitivi și negativi. Peste 12 ani de evoluție a diabetului, insuficiența absolută a celulelor  $\beta$ -beta (nivel redus de C-peptid) a survenit la pacienții cu autoanticorpi ICA, GAD pozitivi către momentul stabilirii diagnosticului. La 17 % dintre bolnavii GAD pozitivi deja peste 5 ani s-a determinat nivel scăzut de C-peptid, iar peste 12 ani această modificare s-a constatat la 80% pacienți. La majoritatea pacienților GAD pozitivi în debutul maladiei, peste 12 ani de evoluție a diabetului s-au păstrat titruri înalte ale GAD [6].

Gottsäter A. și colab., (1993) au demonstrat că, nivelul C-peptidului la pacienții cu LADA are valori intermediare, comparativ cu cele constatate în diabetul de tip 1 și cele din diabetul de tip 2. Rezultatele studiului au demonstrat că valorile C-peptidului determinate a jeun și după probele de stimulare sunt mai reduse în comparație cu cele din diabetul de tip 2. În cazul tratamentului cu sulfanilureice la pacienții cu LADA se observă declinul secreției celulelor  $\beta$ -beta în primii ani după stabilirea diagnosticului [9].

Debutul diabetului LADA are semne caracteristice atât pentru diabetul de tip 1, cât și pentru cel de tip 2. În conformitate cu datele prezentate de Smirnova O. și Soloviova O., (2003) tipul LADA are următoarele asemănări cu diabetul de tip 2: debut lent, absența cetoacidozei, pierdere ponderală nesemnificativă. Acestea fiind cauzele cele mai frecvente de diagnosticare greșită a diabetului de tip 2. Anamnezic, în cea. 40% cazuri se determină semnificație heredocolaterală în ceea ce privește diabetul, aceasta fiind similară cu cea depistată în diabetul de tip 2. Acetonuria se determină numai la 1/3 dintre pacienți, iar excesul de masă corporală, în 50% cazuri. Pacienții cu LADA nu diferă de pacienții cu diabet de tip 2 după vârstă, durata maladiei, nivelul hemoglobinei glicozilate (HbA1c), reducerea ponderală. Au fost determinate unele diferențe, în funcție de nivelul indicelui masei corporale (IMC), care avea valori mai mici în LADA, și de prezența mai frecventă a acetonuriei la acești pacienți versus, bolnavii cu diabet de tip 2. [2, 3]. Pentru LADA sunt caracteristice următoarele semne clinice: maladia debutează, de obicei, după vârsta de 35 ani cu simptome clinice similare diabetului de tip 2, fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător prin dietă și antidiabetice orale; insulineneșitatea se instalează peste aproximativ 1–3 ani de la debut; sunt prezenți markerii imunologici specifici diabetului de tip 1 (nivel redus al C-Peptidului, autoanticorpi către antigenii celulelor beta – către ICA și/sau către GAD) [17].

Anterior se considera că pacienții cu LADA către momentul stabilirii diagnosticului au masa corporală scăzută [11,13], similar pacienților cu diabet de tip 1. Mai multe studii consacrate LADA au menționat că, valorile medii ale IMC sunt în limitele dintre indicii caracteristici pentru supraponderali și obezi, adică  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ , este similar cu IMC constatat în diabetul de tip 2 [7, 8, 12, 19].

Din datele relatate anterior, rezultă că diabetul de tip LADA are semne caracteristice atât pentru diabetul de tip 1, cât și pentru cel de tip 2, iar pentru stabilirea diagnosticului corect sunt necesare investigații imunologice.

## Concluzii

1. La pacienții cu LADA manifestările clinice sunt similare celor din diabetul de tip 2 fără prezența anticorpilor (ICA și GAD);
2. În LADA, predomină semnele minore ale diabetului.

3. Modificarea patologică a IMC nu este un indice specific pentru LADA iar valorile crescute ale IMC nu exclud diagnosticul de LADA.

4. Nivelul plasmatic al C-peptidului este mai redus în LADA, comparativ cu tipul 2 de diabet ICA și GAD „negativ”.

5. Prezența ICA și GAD poate fi unicul criteriu cert de diferențiere a LADA cu diabetul de tip 2.

## Bibliografie

1. ДЕДОВ И.И., ШЕСТАКОВА М.В. Сахарный диабет. Универсум Паблшинг. Москва. 2003
2. СМОРНОВА О.М., ГОРЕЛЫШЕВА В.А., НИКОНОВА Т.В., СОЛОВЬЕВА О.Е. Гетерогенность сахарного диабета. Особенности дебюта заболевания (классификация, диагностика, лечение, возможности профилактики): Пособие для врачей/ Под ред. И. И. Дедова. – М: Митра-Пресс, 2001
3. СМОРНОВА О.М., СОЛОВЬЕВА О.Е. Особенности дебюта и прогноз сосудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим диабетом взрослых. Пособие для врачей. Москва. 2003.
4. AMOS A.F. MCCARTZ DJ, ZIMMET P “The rising global burden of diabetes and its complications; estimates and projections to the 2010. *Diabet Med*, 1997.; 14 (supl 5): p 1-85
5. ANESTIADI Z. G. Noi posibilități de compensare a diabetului zaharat tip 1, tip 2 insulinneșitant, și prevenirea complicațiilor diabetice vasculare. Indicații metodice pentru medici. Chișinău 2003
6. BORG H., GOTTSÄTER A., FERNLUND P., SUNDKVIST G. A 12-year prospective of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult onset diabetes. *Diabetes*, 2002, vol. 51, p. 1754 – 1762.
7. CARLSSON A., SUNDKVIST G., GROOP L., TUOMI T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA) *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000, vol 85, p. 76 -80,
8. DAVIS T., ZIMMET P., DAVIS W., BRUCE D. et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multi-ethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Med* 2000, vol. 17, p. 667 – 674.
9. GOTTSÄTER A., LANDIN-OLSSON M., FERNLUND P., LERNMARK A. et al. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 year after diagnosis of diabetes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1993, vol 16, p. 902-910
10. GROOP LC, BOTTAZZO GF, DONIAC D: Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237–241, 1986
11. LESLIE R., POZZILLI P. Type 1 diabetes masquerading as type 2 diabetes. Possible implications for prevention and treatment. *Diabetes Care*, 1994, vol. 17, p.1214 – 1219.
12. LOHMANN T., NIETZSCHMANN U., KIESS W. „Lady-like” is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care*, 1999, vol. 23, p. 1707 – 1708,
13. 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, vol. 24, p. 1460 – 1467.,
14. STENSTROM G., GOTTSÄTER A., BAKHTADZE E. et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults Definition, prevalence, beta cell function and treatment. *Diabetes*, 2005, vol 54, supplement 2, p. s68 – s72.
15. 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* 42:359 –362, 1993
16. TURNER R., STRATTON I., HORTON V., ZIMMET P. et al. 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* 350, 1288 – 1293, 1997
17. ZIMMET P., TURNER R., MCCARTY D., ROWLEY M., MACKAY I. Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, vol. 22, p. 59-64
18. ZIMMET PZ, TUOMI T, MACKAY IR, ROWLEY MJ, KNOWLES W, COHEN M, LANG DA: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11:299 –303, 1994
19. ZINMAN B., KAHN S., HAFFNER S. et al. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*, 2004, vol. 53, p. 3193 – 3200