

MH Központi Honvédkórház I. Belgyógyászati Osztály,
Diabetológia és Gasztroenterológia Részleg

Autoimmun 1-es típusú cukorbetegség időskori manifesztációja

Dr. Jasztrab Jácint Szilárd orvoshadnagy,
Dr. Szentkereszty Balázs,
Dr. Liptay László ny. orvosezredes,
Dr. Schandl László orvosalezredes

A korszerű laboratóriumi és antitest kimutatási lehetőségek ellenére még a napjainkban is előfordul olyan eset, hogy az időskori 1-es típusú autoimmun cukorbetegeket 2-es típusként diagnosztizálnak és kezelnek. A szerzők kísérletet tesznek arra, hogy egy beteg példáján keresztül bemutassák az időskori autoimmun diabetes diagnózisa felállításának nehézségeit, továbbá a legfrissebb irodalmat felhasználva áttekintést próbálnak nyújtani a differenciál diagnosztika lehetőségeiről.

Rövidítések:

ICA (islet cell cytoplasmic antibodies) – szigetsejt elleni citoplazmatikus antitest
GADA (glutamic acid decarboxylase antibodies) – glutaminsav dekarboxiláz elleni antitest
IA2 (islet antigen 2) – tirozin foszfatáz elleni antitest
LADA (latent autoimmune diabetes in adults) – lassan kialakuló autoimmun diabetes
WHR (waist to hip ratio) – derék csípő hányados
LMWH (low molecule weight heparin) – kis molekulatömegű heparin.

Esetismertetés

A 70 éves, korábban 2 típusú cukorbetegnek tartott nőbeteget mentő szállította a Honvédkórház I. Belgyógyászati Osztályára 2003. december 2-án, zavart tudatállapottal, acetonszagú lehelettel. Légzése acidotikus volt, nyelve csontszáraz. Anamnézisében 1992-ben bal oldali emlőműtét és bal hónaljhiány eltávolítás, 1994-ben diagnosztizált, rövid ideig *per os* antidiabetikummal, majd inzulinnal kezelt cukorbetegség, polyneuropathia sensomotoricum diabetica, psoriasis vulgaris, hipertónia,

bélkontamináció, euthyreoid állapotban lévő Hashimoto-thyreoiditis, pyoderma, bal oldali malum perforans pedis, valamint felvételét megelőzően egy héttel korábban lokál recidíva miatt történt excisio laesionis mammae, továbbá pár nappal korábban lezajlott enteritisz szerepelt. Legfontosabb laboratóriumi értékei felvételkor: serum glucose 52,9 mM/l, a vér pH-ja 6,948, sPCO₂: 14,6 mM/l, HCO₃⁺: 3,0 mM/l, sBE: -26,7 mM/l volt. Az EKG-n anteroseptalis myocardialis infarctus volt látható. LMWH, majd szalicilát terápia, ACE-gátló kezelés, β-blokkoló, illetve nitrát adására

nekroenzimeit normalizálódtak. Szénhidrát anyagcseréjét és pH eltolódását rendezve tudata feltisztult. Az inzulin adagját a korábban beállítottakhoz képest csak kismértékben kellett módosítani. Az antibiotikus terápia valamint a folyamatos sebtoalett hatására a műtéti heg váladékozása csökkent, a sebalap feltisztult. Valószínűleg az akut myocardialis infarctusa, az emlő műtéti sebének elfertőződése (*Staphylococcus aureus* tenyésztett ki belőle), továbbá a pár nappal korábban zajlott feltételezhetően virális enteritisz, illetve az előírt inzulinprotokoll és diéta be nem tartása együttesen vezettek cukorháztartásának felborulásához.

Háromhetes kezelés után került elbocsátásra. Két hét panaszmentes időszak után újra mentő szállította osztályunkra. Diétát tartotta, inzulinját a zárójelentésben meghatározott módon adagolta, ennek ellenére cukorháztartása felborult. Serum glucose 64,4 mM/l, pH-ja 6,977, sPCO₂: 10,9 mM/l, HCO₃⁺: 2,4 mM/l, sBE: -27,3 mM/l volt. A mellkas röntgen kezdődő bal oldali pneumónia fennállását igazolta. C-peptid szint 0,01 ng/ml, ICA 10 JDFU volt. Egyik esetben sem észleltünk lázat.

Megbeszélés

A ketoacidózis fennállása, a 23 Kg/m²-es BMI-érték a szövettani mintavétellel igazolt *Hashimoto* thyreoiditis, a negatív diabéteszes családi anamnézis, a bél kontamináció felvetette a korábban 2-es típusú cukorbetegnek tartott és eszerint kezelt idős (70 éves) betegnél az 1-es típusú diabetes mellitus lehetőségét, amelyet az

ICA vizsgálat és a C-peptid szint meghatározás is igazolt.

Pajzsmirigyellenes, antimikroszomális, mellékvese ellenes, gyomor parietális sejt elleni, ritkábban egyéb autoantitestek detektálhatósága 1-es típusú diabetesben az átlagos népességhez képest gyakoribb [1]. Autoimmun genézisű pajzsmirigybetegség manifeszt vagy szubklinikus hypothyreosissal a diabetes mindkét típusában a nem cukorbetegéknél nagyobb gyakoriságban fordul elő. Ennek háttere a 2-es típusú cukorbetegség esetén nem tisztázott, felvehető, hogy az esetek egy részében nem valódi 2-es formáról, hanem inkább LADA esetekről van szó [2]. Ráadásul a pajzsmirigyellenes antitest pozitív cukorbeteg magasabb béta-sejt ellenes antitest titerrel rendelkeznek, és ez lehet a magyarázata a diabetes súlyosabb klinikai manifesztációjának.

A LADA-t (lassan kialakuló időskori autoimmun) vagy 1b-típusú IDDM-t első leírói olyan nőkön észlelték, akikben egyéb autoimmun betegségek (immunthyreoiditis, mellékvese zavarok stb.) jegyeit is ki lehetett mutatni. Ilyen betegek savójában gyakran lehetett pajzsmirigy-, gyomorfalli, mellékvese-sejtekkel szembeni ellenanyagokat észlelni.

A legújabb diabetes mellitus klasszifikáció [4, 5, 6, 7] szerint a LADA az 1-es típus lassú progresszív formája. Nem teljesen egyértelmű, hogy önálló entitás, vagy csupán az 1-es típusú autoimmun eredetű diabetesz klinikai spektrumának a része [5]. A legfrissebb kutatások az utóbbit iga-

	1-es típusú diabetes	2-es típusú diabetes	LADA típus
Férfi nő arány	Mindegyik csoportban egyenlő		
Átlagos életkor	Fiatalabb (35-40)	Idősebb (60)	Idősebb (60)
BMI(Kg/m ²), WHR	LADA típusal egyező átlagérték (23; 0.83)	Magasabb (29.1; 0.95)	1-es típusal egyező átlagérték (23.25; 0.89)
HbA _{1c}	Mindhárom csoportban hasonló értékű		
Éhomi C-peptid szint	Minimális	Legmagasabb	Magasabb
Hypertonia előfordulása	LADA típusal egyező	Gyakrabban	1-es típusal egyező
Szérum összkoleszterin- és triglicerid koncentráció	LADA típusal egyező	Magasabb	1-es típusal egyező
Ischaemiás szívbetegség előfordulási gyakorisága	Relatív ritkán fordul elő	Gyakori szövődmény	2-es típusal egyező arányban fordul elő
Proliferatív retinopathia	Mindhárom csoportban hasonló arányban fordul elő		
Szenzoros neuropathia	LADA típusal egyező	Leggyakoribb	1-es típusal egyező
Antitest vizsgálat	A kombinált antitest pozitivitás (ICA +GADA + anti-IA2) az 1-es típusú cukorbeteg körében szignifikánsabban gyakrabban fordul elő.	A 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek általában antitest negatívak. Körülbelül 10%-uk antitest pozitív (elsősorban GADA, de ICA is előfordul).	A LADA-betegek körében a csak ICA és a csak GADA pozitivitás a legjellemzőbb.

I. táblázat: A LADA differenciál diagnosztikája.

(Forrás: Pánczél Pál és munkatársai)

zolják [8]. Az összes cukorbeteg 5-10%-a, a 2-es típusúnak diagnosztizáltak 6%-a, (egyes szerzők szerint akár 50%-a is [9]) ebbe a csoportba tartozik [10]. A klinikai tünetek a 2-es típusal azonosak, míg az antitest-pozitivitás (GAD, IA2, ICA) és a HLA genotípussal való szoros kapcsolat az 1-es típusra emlékeztetnek.

A relatív alacsonyabb antitest titer arra utal, hogy a LADA valóban az autoimmun eredetű diabetesz kevésbé agresszív formája, s magyarázata lehet a hosszú nem inzulin dependens kezdeti időszaknak [10].

A klinikai tünetek súlyossága és az életkor nem segíti a LADA elkülönítését a 2-es típusú diabetesztől. Fiatalabb korcsoportban (4-5 dekád) gyakrabban fordul elő a LADA, de ez egyúttal azt is jelenti, hogy a felnőttkori autoimmun diabetes mellitus előfordulási gyakoriságát alábecsülik

[11, 12]. A C-peptid szint és a BMI értékek az életkorral egyenes arányban növekszenek, s szintén csak gyenge támpontot jelentnek a differenciálásban [9]. A ketózis szintén nem a legpontosabb differenciál diagnosztikai index, főleg, ha ez az első tünet [13].

Az autoantitesteknek kulcsszerepük van a diabetes mellitus klasszifikálásában (I. táblázat).

A GADA után az ICA a második leggyakrabban előforduló pancreas antitest [14, 16]. Ezen autoantitesteknek a pancreas inzulint termelő Langerhans szigeteinek pusztulását okozó autoimmun folyamatok beindításában van kulcsszerepük.

Már 1974-ben, sorrendben elsőként az ICA-t írták le Bottazzo és munkatársai [15]. Az elmúlt 30 esztendőben a legutóbbi időkig megőrizte vezető szerepét. Továbbra is ez a

legérzékenyebb eljárás az inzulin dependens diabétesz előrejelzésére illetve fennállásának bizonyítására. Szélesebbkörű elterjedését gátolja az eljárás költségessége és a standardizálással járó nehézségek.

Összegzés

Az egyes típusú diabéteszt kísérheti Hashimoto thyreoiditis. Ezen két kórképre jellemző autoantitestek gyakori együttes előfordulási lehetőségére tekintettel a megbetegedések valamelyikének fennállásakor célszerű a másokra jellemző antitesteket is vizsgálni (ICA, GDPA, ill. anti-TPO, anti-TGN). Azért tartottuk fontosnak a fenti eset ismertetését, mert ezen adatok arra utalnak, hogy diabetes mellitus esetén a pajzsmirigyműködés rendszeres ellenőrzésére a jelenlegi gyakorlatnál nagyobb figyelmet kell fordítani.

Az autoimmun 1 típusú cukorbetegség időskori manifesztációjának felismerése a klinikai diabetológia egyik fontos eleme. Különös jelentősége a differenciál diagnosztikában rejlik, hiszen e betegségek jelentős része legtöbbször 2-es típusú diabéteszként kerül felvételére és kezelésre. Az ily módon helytelenül erőltetett orális antidiabetikum kezelés a későbbi anyagcsere labilitás illetve a specifikus szövödmények korábbi és súlyosabb kialakulása miatt feltétlenül káros [9].

A LADA-típusra olyan látszólag 2-es típusú cukorbeteg esetén kell gondolni, akinek családi anamnézisében 2-es típusú diabétesz nem fordul elő, továbbá nem kövér, szénhidrát háztartását diétával, testmozgással nem

lehet rendezni. Ilyenkor érdemes a szigetsejt ellenes antitestek vizsgálatával (ICA és/vagy GADA) a diagnózist pontosítani. Antitest pozitivitás esetén, a szövödmények megelőzése miatt az inzulinkezelés elkezdése indokolt, még olyan anyagcsere helyzetben is, ami ezt nem tenné feltétlenül szükségessé. Alacsony titer esetén a fals pozitivitás elkerülése céljából az eredmény ellenőrzése szükséges [17].

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton szeretnék megköszönni Dr. Pánczél Pál egyetemi docens úrnak (Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika) az ICA és a C-peptid titer meghatározásában nyújtott segítségét.

IRODALOM

- [1] De Block, C.E.: Diabetes mellitus type 1 and associated organ-specific autoimmunity. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 2000; 62(4): 285–328.
- [2] Jermendy Gy., Halmos T.: Diabetes mellitus elmélet és klinikum. *Medicina könyvkiadó Rt.* Budapest, 2002.
- [3] Molina, L. A, Fernandez, C.M, Perez, M.M., Lopez, J.L., Gomez, S.J.M., Soler, R.J.: Autoimmune thyroid pathology in recently diagnosed diabetes mellitus type 1. *Rev. Clin. Esp.*, 1998, 198(12): 818–21.
- [4] Report of a WHO consultation: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 59p, WHO/NCD/NCS/99.2.
- [5] William, E. W., Neil, H. and Desmond, S.: Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Clinical Diabetes*, 2002.
- [6] The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, (20): 1183–1197.

- [7] World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation 1999, (59).
- [8] Panczél P, Hosszúfalusi N, Bornemisza B, Horváth L, Janoskúti L, Füst G, Rajczy K, Vataj A, Prohaszka Z, Madácsy L, Luczay A, Blatniczky L, Halmos T, Korner A, Szilvási I, Romics L.: A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az autoimmun eredetű 1-es típusú cukorbetegség klinikai spektrumának része. Orvosi Hetilap 2001, 142(46): 2571–8.
- [9] Landin-Olsson, M.: Latent autoimmune diabetes in adults. Ann. N.Y.Acad. Sci., 2002, 958: 112–6.
- [10] Scherthaner, G., Hink, S., Kopp, H.P., Muzyka, B., Streit, G., Kroiss, A.: Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes). Exp. Clin. Endocrinol Diabetes, 2001; 109 Suppl 2: S94–108.
- [11] Monge, L., Bruno, G., Pinach, S., Grassi, G., Maghzenani, G., Dani, F., Pagano, G.: A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. Diabetic Medicine, 2004, 21(5): 456–9.
- [12] Schiel, R., Muller, U.A.: GAD autoantibodies in a selection-free population of insulin-treated diabetic patients: indicator of a high prevalence of LADA? Diabetes Res. Clin. Pract., 2001, 49(1): 33–40.
- [13] Cai X.L, Ji L.N.: Clinical characteristics and outcome of adult diabetic patients with ketosis as the initial manifestation: a follow-up study. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2004; 16(5): 299–302.
- [14] Decochez, K., Tits, J., Coolens, J.L., Van Gaal, L., Krzentowski, G., Winnock, F., Anckaert, E., Weets, I., Pipeleers, D.G., Gorus, F.K.: High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry Diabetes Care, 2000; 23(6): 838–844.
- [15] Bottazzo, G.F., Florin-Christensen, A., Doniach, D.: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet, 1974, 2(7892): 1279–83.
- [16] Mona, L.O.: Latent autoimmune diabetes in adults. Dept. of Diabetology and Endocrinology, University Hospital, Lund, Sweden Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 16(6): 442–447.
- [17] Pánczél P, Kúlkéy O, Luczay A, Bornemisza B, Illés Gy, Halmos T, Baranyi É, Blaniczky L, Mészáros J, Kerényi Zs, Gerő L, Tamás Gy, Hosszúfalusi N, Horváth L, Madácsy L, Romics L.: Hasnyálmirigy szigetsejt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. Orvosi hetilap, 1999, 140(48): 2695–2701.

**Lt. J. Sz. Jasztrab M.D.M.C.,
B. Szentkereszty M.D.,
Col. (ret.) L. Liptay M.D.,
Lt.Col. L. Schandl M.D.M.C.**

Manifestation of the autoimmune type 1 diabetes mellitus in adults

Despite of the contemporary laboratorian possibilities and the detection of the antibodies, in recent times there still were elder patients diagnosed to have type 1 autoimmune diabetes instead of type 2 and were cured this way. The authors take a try to show the difficulties of the diagnosis of the autoimmune diabetes mellitus in adults through a medical history of a patient. The latest scientific research also provided help of the possibilities of the differential diagnosis.

*Dr. Jasztrab J. Szilárd o.hdgy.
1555 Budapest, Pf.1.*