

## ENDOCRINOLOGIE

### IMPORTANȚA AUTOANTICORPILOR ICA ȘI GAD PENTRU CARACTERIZAREA FENOTIPULUI FORMEI LADA

*Zinaida Alexa*, dr. în med., medic-endocrinolog,  
*Zinaida Anestiadi*, dr. hab. în med., prof. univ.,  
*Vasile Anestiadi*, medic-endocrinolog,  
*Dumitru Harea*, dr. în med.,  
 medic-endocrinolog  
 USMF „Nicolae Testemițanu”;  
 IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) este un termen care întrunește pacienții cu fenotip al diabetului de tip 2, asociat cu prezența autoanticorpilor la celulele insulare, cu scăderea lentă a funcției de secreție a celulelor  $\beta$  [7,13]. Datele de statistică [L.Groop, 1998] denotă o frecvență de 10% a acestui tip de diabet în țările europene. O incidență similară a acestei forme de diabet a fost determinată și în studiul multicentric UKPDS [12].

Procesul autoimun în cadrul LADA are un șir de particularități. În calitate de markeri ai procesului autoimun caracteristic pentru LADA au fost evidențiați ICA și GAD, ultimii sunt depistați mult mai frecvent la această categorie de pacienți [11,12]. În comparație cu diabetul de tip 1, în diabetul LADA titrul anticorpilor este cu mult mai mic, însă, chiar la titruri similare ale GAD și ICA, valorile C-peptidei la pacienții cu LADA sunt semnificativ mai înalte, fenomen care denotă că funcția de secreție a insulinei de către celulele  $\beta$  pancreatice este păstrată [10]. În cadrul diabetului de tip 1, tempoul scăderii funcției de secreție a celulelor  $\beta$  este cu mult mai rapid în comparație cu LADA, în care funcția reziduală de secreție este păstrată pe parcursul mai multor ani [13].

Pentru LADA sunt caracteristice următoarele semne clinice: maladia debutează după vârsta de 30 de ani cu simptome clinice similare diabetului de tip 2 fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător prin dietă și antidiabetice orale; insulinonecesitatea se instalează peste aproximativ 1–3 ani de la debut; sunt prezenți markerii imunologici specifici diabetului de tip 1 (nivel redus al C-peptidei, autoanticorpi la antigenii celulelor  $\beta$  – la ICA și/sau la GAD) [13].

Scopul studiului a fost de a evidenția corelațiile dintre anticorpii antiinsulari citoplasmatici (ICA), anticorpii împotriva glutamatdecarboxilazei (GAD) și

valorile IMC, C-peptidei și nivelului HbA1c și indicilor glicemici, precum și studierea impactului diverselor titre ale autoanticorpilor asupra fenotipului formei LADA de diabet.

**Material și metode.** Pentru atingerea obiectivelor propuse a fost investigat un lot din 89 de pacienți cu diabet zaharat primar depistat. Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican (USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Endocrinologie, Clinica de Endocrinologie). Pentru identificarea formei LADA au fost examinați pacienții cu diagnosticul inițial de diabet zaharat tip 2, cu scopul de a depista prezența autoanticorpilor ICA și GAD. Dintre 89 de persoane inițial diagnosticate cu diabet zaharat de tip 2, au fost identificați 17 persoane la care au fost apreciate titre pozitive ale ICA și GAD, ceea ce a servit ca motiv pentru stabilirea diagnosticului de forma LADA. Grupul de studiu a fost alcătuit din pacienți cu vârsta medie de  $41,88 \pm 1,15$  ani. IMC a demonstrat o medie de  $24,82 \pm 0,97$  Kg/m<sup>2</sup>; tensiunea arterială sistolică –  $125,9 \pm 3,1$  mmHg, cea diastolică –  $80,6 \pm 1,8$  mmHg. Investigațiile paraclinice au evidențiat nivel scăzut al C-peptidei la 3 dintre pacienți (17,7%); la 5 (29,4%) nivelul C-peptidei a fost crescut (valori mai mari de 3 ng/ml), fapt care denotă prezența hiperinsulinemiei. În 52,9% cazuri (9 pacienți) valorile plasmatiche ale C-peptidei erau în limitele normei fiziologice. Valoarea medie a C-peptidei la bolnavii acestui subgrup a constituit  $1,86 \pm 0,3$  ng/ml. Dintre pacienții acestui grup, 9 (52,9%) au fost cu ICA pozitiv, 7 (41,1%) cu GAD pozitiv și un singur pacient (5,9%) cu rezultate pozitive atât pentru ICA, cât și pentru GAD. Valorile pozitive ale ICA erau cuprinse între 4,7 și 112,8 Un/ml. Nivelul GAD la acești pacienți varia în limitele 1,07-1,82 Un/ml, valori considerate „pozitive”, cele mai mici de 1,05 Un/ml se evaluează ca fiind „negative”. Media indicelui glucozei a jeun a fost de  $10,02 \pm 0,86$  mmol/l, iar cea a HbA1c –  $7,97 \pm 0,57\%$ . Studiul statistic a fost efectuat prin intermediul programului „Statistica 7”, valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistic veridice.

**Rezultate.** Pacienții cu LADA au fost divizați în 2 subgrupuri în funcție de prezența ICA sau GAD (tabelul 1). După investigațiile menționate, s-a efectuat analiza comparativă a tuturor indicilor studiați în aceste 2 subgrupuri. Ca rezultat, s-a constatat că valorile IMC, nivelul C-peptidei, indicii glicemiei, HbA1c și dereglările spectrului lipidic nu manifestau diferențe statistic semnificative ( $P > 0,05$ ). Analizând datele expuse în tabelul 1, se poate de conchis că pre-

Tabelul 1

**Diferențele statistice ale parametrilor studiați la pacienții cu diabet de tip 2, în funcție de prezența diferiților anticorpi**

<i>Parametri studiați</i>	<i>LADA ICA +</i>	<i>LADA GAD +</i>	<i>P</i>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	23,67 ± 1,22	26,86 ± 1,51	P>0,05
<b>C-peptida</b> (ng/ml)	1,6 ± 0,41	2,39 ± 0,48	P>0,05
<b>ICA</b> (Un/ml)	51,16 ± 12,38	1,3 ± 0,39	P<0,001
<b>GAD</b> (Un/ml)	0,42 ± 0,06	1,38 ± 0,10	P<0,001
<b>Glucoza</b> (mmol/l)	10,28 ± 1,06	9,14 ± 1,57	P>0,05
<b>HbA1c</b> (%)	7,86 ± 0,65	7,71 ± 1,1	P>0,05
<b>Colesterol total</b> (mmol/l)	4,86 ± 0,33	5,3 ± 0,45	P>0,05
<b>Trigliceride</b> (mmol/l)	1,39 ± 0,33	1,7 ± 0,36	P>0,05
<b>HDL-colesterol</b> (mmol/l)	1,12 ± 0,08	1,21 ± 0,08	P>0,05
<b>LDL-colesterol</b> (mmol/l)	3,08 ± 0,38	3,3 ± 0,36	P>0,05

zența ICA sau GAD nu este un indice care ar permite diferențierea perturbărilor metabolismului lipidic și glucidic la pacienții cu LADA „ICA-pozitivi” sau „GAD-pozitivi”.

Unii autori [2, 4] estimează diabetul autoimun la maturi în funcție de titrul anticorpilor la celulele β-pancreatice. Titrele anticorpilor mai joase de 20U sunt considerate titre mici, ele fiind caracteristice pentru forma LADA tip 2, iar titrele înalte ale ICA sau GAD, ori asocierea acestora, vor indica prezența formei LADA.

Același principiu de divizare a fost aplicat și în studiul prezent, rezultatele fiind prezentate în tabelul 2. Astfel, ținând cont de criteriul menționat, la 41,9% din pacienții din grupul cu LADA s-au depistat titre înalte ale ICA ( 65,27 ± 11,11 Un/ml) și asocierea ICA cu GAD, iar la 59,1% au fost prezente titre mici ale ICA (4,54 ± 2,29 Un/ml) sau GAD (1,12 ± 0,15 Un/ml). Pentru continuitatea studiului s-a recurs la compararea tuturor indicilor studiați.

Datele din tabelul 2 demonstrează că pacienții cu titre înalte ale ICA, GAD sau asocierea acestora (LADA-tip 1) au avut IMC mai mic (P<0,01), cifre mai joase ale TAS (P<0,01) și TAD (P<0,05), funcția

de secreție a insulinei mai alterată (proces exprimat prin nivelul redus de peptidă – C, P<0,05) și, în consecință, dereglarea mai pronunțată a metabolismului glucidic (glicemia P<0,001 și HbA1c, P<0,01), comparativ cu suferinzii de LADA tip 2.

La pacienții cu LADA au fost constatate corelări indirecte cu semnificație statistică ale ICA cu IMC (rxy = - 0,64; P<0,01) și nivelul de C-peptidă (rxy = - 0,53; P<0,05) și corelări directe, dar neesențiale, fără diferențe veridice statistic cu nivelul glicemiei (rxy = 0,36; P>0,05) și al HbA1c (rxy = 0,25; P>0,05). Titrele GAD la bolnavii acestui grup au corelat pozitiv, dar nesemnificativ în aspect statistic, cu IMC (rxy = 0,44; P>0,05) și nivelul plasmatic al C-peptidei (rxy = 0,43; P>0,05), iar indirect – cu glicemia (rxy = - 0,14; P>0,05) și HbA1c (rxy = - 0,10; P>0,05).

Pentru a respecta consecvența cercetării, s-a recurs la studierea corelațiilor dintre parametrii paraclinici la subgrupurile „ICA-pozitivi” și „GAD-pozitivi”. Ca rezultat, s-a constatat o corelare indirectă evidentă (rxy = - 0,77) între prezența ICA și IMC la pacienții cu LADA (P<0,05), fenomen care demonstrează că în cazul valorilor reduse ale IMC sunt mai posibile titre crescute ale ICA, criteriu, care poate servi drept reper

Tabelul 2

**Parametrii studiați la pacienții cu LADA tip 1 și LADA tip 2**

<i>Parametri studiați</i>	<i>LADA-tip 1</i>	<i>LADA-tip 2</i>	<i>P</i>
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	21,57 ± 0,61	27,1 ± 1,15	P<0,01
<b>TAS</b>	115,7 ± 2,02	133,0 ± 3,7	P<0,01
<b>TAD</b>	75,71 ± 2,02	84 ± 2,2	P<0,05
<b>C-peptida</b> (ng/ml)	1,01 ± 0,31	2,46 ± 0,38	P<0,05
<b>ICA</b> (Un/ml)	65,27 ± 11,11	4,54 ± 2,29	P<0,001
<b>GAD</b> (Un/ml)	0,47 ± 0,12	1,12 ± 0,15	P<0,01
<b>Glucoza</b> (mmol/l)	11,73 ± 1,1	8,82 ± 1,16	P<0,001
<b>HbA1c</b> (%)	8,97 ± 0,6	6,97 ± 0,91	P<0,01
<b>Colesterol total</b> (mmol/l)	4,86 ± 0,42	5,05 ± 0,03	P>0,05
<b>Trigliceride</b> (mmol/l)	1,51 ± 0,42	1,44 ± 0,28	P>0,05
<b>HDL-colesterol</b> (mmol/l)	1,13 ± 0,11	1,19 ± 0,05	P>0,05
<b>LDL-colesterol</b> (mmol/l)	2,84 ± 0,53	3,18 ± 0,22	P>0,05

clinic pentru diagnosticarea diabetului LADA. Datele relatate nu pot fi absolutizate, deoarece și corelările inverse nu exclud acest diagnostic.

Nivelul trigliceridelor plasmatică la pacienții cu LADA a corelat direct ( $r_{xy} = 0,69$ ) cu titrele înalte ale ICA, diferențele fiind veridice statistic ( $P < 0,05$ ). La persoanele cu LADA, prezența ICA a corelat negativ cu nivelul plasmatic de C-peptidă ( $r_{xy} = -0,61$ ) și nivelul HDL-colesterolului ( $r_{xy} = -0,36$ ). Corelații directe medii au fost stabilite între prezența ICA și creșterea glicemiei ( $r_{xy} = 0,51$ ) și HbA1c ( $r_{xy} = 0,50$ ). Ținând cont de aceste corelări, medicul-practician endocrinolog, depistând un caz de diabet de tip 2 cu IMC mic, nivel redus de C-peptidă și HDL-colesterol, la care sunt prezente cifre importante ale glicemiei și HbA1c este obligat să excludă diabetul LADA prin confirmarea/excluderea prezenței ICA.

**Discuții.** Analiza statistică a rezultatelor investigațiilor proprii argumentează că titrele mici ale anticorpilor sunt un indice al activității minime a procesului autoimun cu menținerea mai îndelungată a funcției secretorii, fenomen descris și în alte studii de specialitate [1, 9]. Titrele mari ale ICA au corelat negativ cu nivelul plasmatic al peptidei-C, ceea ce semnaleză despre alterarea considerabilă a funcției secretorii a celulelor  $\beta$  pancreatice. Rezultatele studiului efectuat de Torn C. și coautorii (2001), au determinat că pacienții pozitivi cu ICA au avut un nivel al peptidei C mai înalt, comparativ cu bolnavii GAD-pozitivi, cu titre majorate. Același autor în a. 2003 a menționat că în special titrele majorate ale GAD au importanță pentru un pronostic nefavorabil în sensul reducerii mai rapide a funcției secretorii a celulelor- $\beta$ , comparativ cu pacienții ICA-pozitivi [8, 9].

Lohmann T. și colaboratorii (2001) au determinat că pacienții diabetici cu prezența concomitentă a mai multor autoanticorpi sau cu titre majorate ale GAD au un deficit de masă corporală mai mare și o frecvență mai redusă a hipertensiunii arteriale, comparativ cu persoanele cu diabet de tip 2 [5]. În unele studii este menționată corelarea indirectă dintre nivelul plasmatic al peptidei-C și titrele GAD [3, 9]. Rezultatele studiului prezent evidențiază titre mici ale GAD și absența corelărilor statistice semnificative ale acestora cu nivelul peptidei-C. Concomitent s-a constatat că subiecții GAD-pozitivi aveau IMC și valori ale C-peptidului mai majorate, comparativ cu persoanele ICA-pozitive.

La pacienții cu anticorpi pozitivi din studiul prezent au fost determinate titre diverse ale anticorpilor, în special, toți cei GAD-pozitivi au avut titre reduse ale anticorpilor, iar cei ICA pozitivi au fost în 33,3% cazuri cu titre joase și la 66,7% dintre ei s-au determinat titre înalte ale ICA. Pacienții cu titre înalte ale

anticorpilor au avut similitudine clinico-paraclinică cu diabetul de tip 1, iar cei cu titre joase – cu tipul 2 de diabet. Diversele valori ale titrelor de anticorpi au permis mai multor savanți să divizeze această formă de diabet în 2 subtipuri: LADA tip 1, caracterizată prin prezența titrelor înalte ale GAD și ICA, sau asocierea acestor anticorpi, și LADA tip 2, în care este prezent numai un singur anticorp, titrele cărui sunt reduse [4, 5].

Cercetările din cadrul studiului DISS au determinat că titrele mici de anticorpi (ICA și/sau GAD) se asociază cu un proces autoimun de destrucție celulară mai slab, comparativ cu persoanele la care se determină valori majorate ale ICA și GAD [6].

Pentru bolnavii cu LADA sunt caracteristice diferențe clinice și paraclinice, în funcție de valoarea titrelor ICA și GAD. Pacienții cu titre majorate sau asocierea acestora manifestă similitudine clinică și paraclinică cu diabetul de tip 1, din care cauză se încadrează în criteriile pentru LADA tip 1. Titrele scăzute ale ICA și GAD au fost prezente la pacienții supraponderali, cu nivel normal/majorat de C-peptidă, cu valori relativ crescute ale TAS și TAD, corespunzând criteriilor pentru LADA tip 2.

**Concluzii.** În funcție de valoarea titrelor ICA și GAD, pacienții cu LADA pot fi divizați în 2 subtipuri: LADA tip 1, care se va manifesta cu semne clinico-paraclinice similare diabetului de tip 1, și LADA tip 2, asemănător cu diabetul de tip 2. Titrele majorate ale ICA corelează negativ cu valorile IMC și cu nivelul plasmatic al peptidei C, ceea ce ne vorbește despre deteriorarea semnificativă a funcției secretorii a celulelor- $\beta$ , adică despre o destrucție autoimună evidentă a pancreasului endocrin. Investigarea titrelor ICA și GAD la persoanele cu diabet de tip 2 poate servi drept criteriu de diagnostic diferențial al formei LADA cu diabetul de tip 2.

#### Bibliografie selectivă

1. Borg H., Gottsäter A., Landin-Olsson M. et al. *High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age.* In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, vol. 86 (7), p. 3032-3038.
2. Buzzetti R., Di Petro S., Giaccari A. et al. *High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes.* In: Diab. Care, April 2007, vol. 30, № 4, p. 932-938.
3. Desailoud R., Fajardy I., et al. *Autoimmune markers in slow type 1 diabetes: confrontation to type 1 diabetes.* In: Diab. Met., 2000, vol. 26, p. 353-360.
4. Li X., Yang L., Zhou Z., Huang G., Yan X. *Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtype of latent autoimmune diabetes in adults.* In: Chin. Med. J., 2003, vol. 116 (11), p. 1728-1732.

5. Lohman T., Kellner K., et al. *Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of LADA*. In: *Diabetologia*, 2001, vol. 44, p. 1005-1010.

6. Schölin A., Björklund L., et al. *Islet antibodies and remaining  $\beta$ -cell function eight years after diagnosis of LADA: a prospective follow-up of the nation-wide*. In: *J. Intern. Med.*, 2004, vol. 255, p. 384-391.

7. Stenstrom G., Gottsater A. et al. *LADA Definition, prevalence, beta cell function and treatment*. In: *Diabetes*, 2005, vol. 54, suppl. 2, p. s68-s72.

8. Torn C., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. *Combinations of beta cell specific autoantibodies at diagnosis of diabetes in young adults reflects different courses of beta cell damage*. In: *Autoimmunity*, 2001, vol. 33(2), p. 115-120.

9. Torn C., Landin-Olsson M., Ostman J. et al. *Glutamic acid decarboxylase antibodies is the most important factors for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as type 1 diabetes on clinical grounds*. In: *Diabetes Met. Res. Rev.*, 2000, vol. 16 (6), p. 442-447.

10. Tuomi T., Carlsson A., Li H., et al. *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies*. In: *Diabetes*, 1999, vol. 48, p. 150-157.

11. Tuomi T., Groop L., Zimmet P., Rowely et al. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease*. In: *Diabetes*, 1993, vol. 42, p. 359-362.

12. Turner R., Stratton I., et al. *UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. In *Lancet*, 1997, vol. 350, p. 1288-1293.

13. Zimmet P., Turner R., Mccarty D. et al. *Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes*. In: *Diabetes Care*, 1999, vol. 22, p. 59-64.

### Rezumat

Diabetul latent autoimun la maturi, cel mai frecvent fenotipic, nu se deosebește de diabetul zaharat de tip 2. Pentru bolnavii cu LADA sunt caracteristice diferențe clinice și paraclinice, în funcție de valoarea titrelor ICA și GAD. Pacienții cu titre majorate sau asocierea acestora manifestă similitudine clinică și paraclinică cu diabetul de tip 1, din care cauză se încadrează în criteriile pentru LADA tip 1. Titrele scăzute ale ICA și GAD au fost prezente la pacienții care corespund criteriilor pentru LADA tip 2, fiind similare cu cele ale bolnavilor cu diabet tip 2.

### Summary

Slowly progressive autoimmune diabetes in adults often presents with a clinical phenotype indistinguishable from that of classic type 2 diabetes. The combination of ICA and GAD antibodies and high titre of GAD antibodies are characteristic of patients with insulin deficiency with the clinical features of type 1 diabetes mellitus (LADA type 1). Single antibody positivity and low titre antibodies are markers for LADA type 2 associated with the clinical and metabolic phenotype of type 2 diabetes patients.

### Резюме

Аутоиммунный диабет, развивающийся у взрослых, может клинически не отличаться от сахарного диабета 2-го типа. В этих случаях при наличии аутоантител к антигенам бета-клеток предполагается медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (LADA). Мы определили 2 подтипа формы LADA, а именно LADA тип 1, при котором определяются высокие уровни антител и схожие клинические симптомы с первым типом диабета, и LADA тип 2 у пациентов с низким уровнем антител и клиническими данными сахарного диабета 2 типа.

## PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI PARACLINICE ALE DIABETULUI ZAHARAT AUTOIMUN LA MATURI

*Zinaida Anestiadi*<sup>1</sup>, dr. hab. med. prof. univ.,  
*Zinaida Alexa*<sup>1</sup>, dr. în med. medic-endocrinolog,  
*Dumitru Harea*<sup>1</sup>, dr. în med. medic-endocrinolog,  
*Natalia Gaibu*<sup>2</sup>, șef secție,  
*Ana Vârtosu*<sup>1</sup>, medic-endocrinolog,  
*Veronica Gonța*<sup>1</sup>, secundar clinic  
USMF „Nicolae Testemițanu”;  
IMSP Spitalul Clinic Republican

**Introducere.** Diabetul zaharat la maturi este reprezentat de o grupă heterogenă de dereglări ale metabolismului glucidic [Zimmet P., 1996; Смирнова О., 2003; Кононенко И., 2005]. În 80% cazuri, la persoanele mature se dezvoltă diabetul de tip 2, iar în restul 20% – diabetul zaharat de tip 1. Diabetul zaharat de tip 1 este considerat, în majoritatea cazurilor, patologie autoimună în care deficitul de insulină este determinat de distrucția autoimună a celulelor  $\beta$ -pancreatice. În afară de debutul „clasic” al diabetului de tip 1 (debut acut), caracteristic pentru copii și adolescenți, la maturi este posibilă instaurarea lentă a insuficienței insulinice absolute, secreția reziduală a insulinei fiind păstrată timp îndelungat. În asemenea cazuri, constatăm un debut clinic similar cu cel al diabetului de tip 2, adică evoluție lentă, treptată, insidioasă.

Pentru diabetul autoimun cu evoluție lentă la maturi (Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA) sunt caracteristice următoarele semne clinice: debutul maladiei se manifestă, de obicei, după vârsta de 35 de ani; simptomele clinice sunt similare diabetului de tip 2 fără obezitate; inițial este posibil un control metabolic satisfăcător cu dietă și antidiabetice orale; instalarea insulinneșității peste cca.