

Longitudinální observační studie s 610 pacienty s DM2T hodnotící glykemickou odpověď na přidání GLP-1 receptorových agonistů (exenatidu nebo liraglutidu) k běžné léčbě (38 % pacientů bylo léčeno i inzulinem) zjistila, že u podskupiny těchto pacientů s prokázanou přítomností GADA a/nebo IA2A a nízkou hodnotou C-peptidu nalačno (≤ 250 pmol/l) došlo v porovnání se skupinou pacientů bez těchto autoprotilátek a vyšším C-peptidem k nižšímu poklesu HbA_{1c} (23). Zároveň ale tato léčba umožnila redukovat celkovou denní dávku inzulinu v průměru o 17 % (23). Autoři studie proto usoudili, že stran glykemické kompenzace budou pacienti s LADA profitovat z léčby GLP-1 receptorovými agonisty méně než pacienti s DM2T, nicméně mohou těžit z podpory sekrece inzulinu β -buňkami. Efektivita GLP-1 agonistů se ale může lišit mezi jednotlivými preparáty. Post hoc analýzy tří studií léčby GLP-1 receptorovým agonistou dulaglutidem (v porovnání se sitagliptinem, inzulinem glargine a placebem v jednotlivých studiích) u pacientů s DM2T a pozitivitou GADA prokázaly naopak během jednoletého sledovacího období srovnatelnou redukci HbA_{1c} jako u pacientů bez GADA, a také zlepšení β -celulární funkce, bez ovlivnění rizika hypoglykemií (24).

Na základě nejnovějších důkazů tedy mohou být inkretiny (DPP4 inhibitory a někteří GLP-1 receptoroví agonisté) u LADA efektivní jako přídatná léčba k inzulinoterapii, pro udržení reziduální sekreční funkce β -buněk (1).

Závěr

LADA představuje klinicky heterogenní typ diabetes mellitus, zahrnující u jednotlivých pacientů jak různý stupeň inzulinové deficience, odpovídající různé závažnosti autoimunitního procesu, tak i různou míru inzulinové rezistence. S ohledem na dospělý věk,

zachovalou endogenní inzulinovou sekreci, možnou přítomnost metabolického syndromu či iniciální úspěšnost léčby perorálními antidiabetiky může být klinická diferenciativní diagnostika zejména mezi LADA a DM2T značně komplikovaná. Přítom správná klasifikace typu diabetu umožňuje vedle nasazení optimální léčby také možnost přesnější predikce průběhu onemocnění a rizika vzniku diabetických komplikací nebo cíleného genetického poradenství a gestační péče. Stanovení ostrůvkových autoprotilátek (alespoň GADA, jelikož tyto bývají pozitivní v 90 % případů LADA) u pacientů s diabetem vznikajícím v dospělosti představuje snadný přístup, jak odlišit pacienty s LADA od DM2T. S ohledem na možnou nedostupnost tohoto vyšetření může lékaře na LADA v době diagnostiky upozornit především nižší věk pacientů, nezvýšená (nižší) hladina C-peptidu, popř. absence znaků metabolického syndromu. U již léčených pacientů zařazených mezi DM2T může na LADA upozornit rychlejší progresse onemocnění směrem k inzulinové dependenci, než je u DM2T obvyklé. Odlíšení LADA od ostatních typů diabetu je důležité především pro možnost lepší individualizace léčby – především výhody časně iniciace inzulinoterapie (z níž markantně profitují zejména mladší pacienti s vysokými titry GADA) v kombinaci s farmaky umožňujícími prodloužení sekreční funkce β -buněk (tj. protektivním vlivem na β -buňky). Dostupné studie naznačují potenciálně pozitivní účinek gliptinů a některých GLP-1 receptorových agonistů u pacientů s LADA, nicméně jej bude nutné prokázat u širší kohorty pacientů a v delším časovém horizontu. S ohledem na obdobné kardiovaskulární riziko jako u DM2T by měl být přístup k prevenci a léčbě srdečně-cévních chorob u pacientů s LADA stejný jako v případě diabetiků 2. typu.

LITERATURA

- Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2018; 33(2): 147–159.
- Šumník Z, Průhová Š. LADA and MODY: How do we know them? *Med. Praxi* 2016, 13(1): 26–29.
- Mojto V. Monogénne formy diabetu mellitu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých: Monogenic forms of diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults. *Lekársky obzor: HERBA*, 2013, 62(9), 346–349.
- Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.*, 26 March 2019 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
- Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4635–4444.
- Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11): 674–686.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N et al., Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 908–913.
- Yang Z et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care* 1998; 21: 525–529.
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010; 33: 104–108.
- Heneberg P, Šimčíková D, Čecháková M et al. Autoantibodies against ZnT8 are rare in Central-European LADA patients and absent in MODY patients, including those positive for other autoantibodies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2019 Jan; 33(1): 46–52. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018. 10. 004.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 932–938.
- Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One*. 2015; 10: e0131837.
- Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015 Jan; 99(1): 1–16
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006; 29: 970–975.
- Zampetti S et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol* 2014; 171, 697–704.
- Zhou Z et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21, 203–208.
- Scheen AJ. Suspension of the commercialization of sibutramine and rosiglitazone in Europe. *Rev Med Liege* 2010; 65 (10): 574–579.
- Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T et al. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–626.
- Maruyama, T. et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2115–2121.
- Zhao, Y. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E876–E880.
- Johansen OE, Boehm B, Grill V et al. Beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind randomized controlled study. *Endocr Rev*. 2012; 33(4 Suppl): SUN–LB1.
- Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32: 289–296.
- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM et al. for the PRIBA Study Group. Markers of β -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2016 Feb; 39(2): 250–257.
- Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1490–1498.