

**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU
WYDZIAŁ LEKARSKI II**

Cukrzyca typu 1 a cukrzyca typu LADA- podobieństwa i odrębności kliniczne

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Monika Litwinowicz

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Bogna Wierusz- Wysocka
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Poznań 2013

**BADANIE FINANSOWANE JAKO UCZELNIANY PROJEKT PROMOTORSKI
W LATACH 2010-2011
PROJEKT BADAWCZY PROMOTORSKI NR: 501-02-02234382-00274-50575**

Pani Profesor Bognie Wierusz-Wysockiej
bardzo dziękuję za czuwanie nad merytoryczną zawartością projektu
oraz za wsparcie i pomoc w rozwijaniu możliwości zawodowych i naukowych

*Serdecznie dziękuję Współpracownikom
Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
oraz Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki
za pomoc i wsparcie w przygotowaniu rozprawy doktorskiej*

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w tekście	7
Wstęp	9
1. Wprowadzenie	9
2. Autoprzeciwciała	10
3. Cukrzyca typu 1	12
4. Cukrzyca typu LADA	14
Cel pracy	19
Material i metody	19
1. Projekt badania	19
2. Charakterystyka badanej grupy	21
2.1. Dane kliniczne pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat	21
2.2. Parametry laboratoryjne pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat	22
2.3. Autoprzeciwciała pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat	23
2.4. Dane kliniczne pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat	24
2.5. Parametry laboratoryjne pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat	25
2.6. Autoprzeciwciała pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat	26
3. Ocena danych klinicznych	27
4. Metodyka oceny parametrów laboratoryjnych	27
5. Ocena statystyczna wyników	29
Wyniki	30
1. Dane demograficzne	30
2. Dane z badania podmiotowego	31
3. Parametry antropometryczne	32
4. Wartości ciśnienia tętniczego	33
5. Parametry laboratoryjne	34
5.1. Hemoglobina glikowana	34

5.2.	Glikemia	35
5.3.	Obecność ciał ketonowych w moczu	36
5.4.	Peptyd C	36
5.5.	Parametry reakcji zapalnej	37
5.6.	Parametry gospodarki lipidowej.....	38
5.7.	Pozostałe parametry laboratoryjne	39
6.	Autoprzeciwciała	40
7.	Zależności pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi.....	42
7.1.	Zależność pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w całej badanej grupie.....	42
7.2.	Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia.....	45
7.3.	Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.....	48
	Dyskusja	49
	Podsumowanie	56
	Wnioski.....	57
	Piśmiennictwo	58
	Spis tabel	70
	Spis rycin.....	73
	Streszczenie	74
	Summary	77

Wykaz skrótów stosowanych w tekście

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
APS-2	autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej typu 2 (autoimmune polyglandular syndrom type 2)
APS-3	autoimmunologiczny zespół niedoczynności wieloguczołowej typu 3 (autoimmune polyglandular syndrom type 3)
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CMV	cytomegalovirus
CRP	białko C-reaktywne (C-reactive protein)
EBV	wirus Epsteina-Barr
GAD	dekarboksylaza kwasu glutaminowego (glutamic acid decarboxylase)
GADA	przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoproteins)
IA-2	fosfataza tyrozynowa (islet antigen-2; insulinoma-associated protein 2; protein tyrosine phosphatase –like protein; protein tyrosine phosphatase-like antigen, ICA512)
IA-2A	przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozynowej (autoantibodies against thyrosine phosphatase IA-2; IA2-Ab)
IAA	przeciwciała przeciwinulinowe (insulin autoantibodies)
ICA	przeciwciała przeciwwyspowe (islet cells antibodies)
IDDM	cukrzyca insulinozależna (insulin dependent diabetes mellitus)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartrile range)
JDF	Juvenile Diabetes Fundation
LADA	latent autoimmune diabetes of (in) adults
LDL	lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoproteins)
NIDDM	cukrzyca insulini niezależna (non-insulin dependent diabetes mellitus)

PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RR	ciśnienie tętnicze
TAG	triglicerydy
TSH	hormon tyreotropowy
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VZV	wirus Varicella-Zoster
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności (The Multicenter Polish Population Health Status Study)
ZnT8	transporter cynku 8 (zinc transporter 8)
ZnT8A	przeciwciała przeciwko ZnT8

Wstęp

1. Wprowadzenie

W ostatnich latach klasyfikacja cukrzycy staje się coraz bardziej problematyczna (1). Dzieje się tak z uwagi na rozwój wiedzy medycznej zwiększający możliwości diagnostyczne. Postęp w dziedzinie diagnostyki laboratoryjnej, immunologii oraz genetyki umożliwia odkrywanie kolejnych czynników biorących udział w rozwoju chorób, w tym także cukrzycy.

Wykrywanie nowych przeciwciał oraz obserwacja różnic klinicznych w przebiegu cukrzycy stają się przyczyną poszukiwania dalszych wyjaśnień dotyczących mechanizmów powstawania i rozwoju schorzenia. Rodzą też chęć uporządkowania wiedzy dotyczącej poszczególnych jego podtypów oraz umieszczenia ich we właściwym miejscu w klasyfikacji w oparciu o jak najlepszą wiedzę medyczną (2). Właściwe rozpoznanie typu choroby niesie ze sobą bowiem możliwość zastosowania optymalnej metody leczenia. Właściwa terapia z kolei umożliwia kontrolowanie przebiegu schorzenia oraz zapobieganie rozwojowi przewlekłych powikłań cukrzycy. Może mieć wpływ nie tylko na jakość życia poszczególnych pacjentów, ale także na zapobieganie niepożądanym następstwom choroby, oraz może przyczynić się do populacyjnej poprawy życia społecznego i ekonomicznego. Ma to szczególne znaczenie z uwagi na obserwowany wzrost zachorowalności na cukrzycę (3, 4).

W populacji polskiej w badaniu WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności; The Multicenter Polish Population Health Status Study) przeprowadzonego w latach 2003-2005 cukrzycę rozpoznano u 6,8% badanych w wieku od 20 do 74 lat (5). Wydaje się więc, że problem diagnostyki, właściwej typologii i związanego z nią optymalnego sposobu leczenia cukrzycy w najbliższych latach będzie narastał.

W latach 90-tych XX wieku do terminologii medycznej wprowadzono określenie „cukrzyca typu LADA” (6, 7) (Latent Autoimmune Diabetes of Adults). Na przestrzeni lat trwała dyskusja, czy ten typ schorzenia stanowi odrębną jednostkę chorobową, czy też zalicza się do cukrzycy typu 1 (8, 9). Stwierdzono, że wśród osób dorosłych mogą występować przynajmniej trzy formy cukrzycy związanej z procesami autoimmunologicznymi. Zaliczono do nich cukrzycę typu 1, cukrzycę typu LADA oraz cukrzycę typu 2 występującą u otyłych pacjentów z dodatnim wynikiem autoprzeciwciał (6). Nie ustalono jednak dotychczas, czy u podłoża wszystkich autoimmunologicznych form

cukrzycy znajduje się ten sam proces patogenetyczny (6). W literaturze pojawiają się także opinie poddające w wątpliwość zasadność wyodrębniania cukrzycy typu LADA (10).

Dynamiczny postęp nauki powoduje, że klasyfikacja cukrzycy poddawana jest kolejnym modyfikacjom. Hipoteza akceleratora opublikowana przez Wilkina sugeruje, że cukrzyca typu 1 oraz typ 2 schorzenia są tą samą jednostką chorobową (11, 12). Zgodnie z nią w rozwoju cukrzycy udział biorą trzy akceleratory. Pierwszy spośród nich to wrodzone szybkie tempo apoptozy komórek beta wysp trzustki. Jest to niezbędny warunek dla rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Kolejnym akceleratorem wg Wilkina jest insulinooporność związana z przyrostem masy ciała oraz brakiem aktywności fizycznej. Rola insulinooporności w patogenezie cukrzycy wiąże się z nasilaniem w tych warunkach szybkości apoptozy komórek beta. Trzecim z akceleratorów wg tej hipotezy jest proces autoimmunologiczny. Powoduje on z kolei szybki rozwój insulinozależności. Według Wilkina różnica pomiędzy cukrzycą typu 1 a cukrzycą typu 2 polega wyłącznie na tempie utraty komórek beta oraz rodzaju odpowiedzialnego za każdą z nich akceleratora. Dlatego też w jego opinii podział na typ 1 i 2 schorzenia jest sztuczny, ponieważ wszystkie typy cukrzycy prowadzą ostatecznie do rozwoju insulinozależności. (13). Kolejne lata przyniosą z pewnością dalsze zmiany w klasyfikacji i nazewnictwie choroby.

2. Autoprzeciwciała

Klasyfikacja cukrzycy opiera się nie tylko na cechach fenotypowych, występowaniu lub niewystępowaniu objawów klinicznych, lecz również na obecności typowych przeciwciał oraz na ocenie funkcji komórek beta wysp trzustki.

Autoimmunologiczny charakter cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu LADA nie budzi wątpliwości. Potwierdza to obecność przeciwciał w obydwu typach schorzenia (14). W przypadku cukrzycy typu 1 u około 90% pacjentów stwierdza się obecność przynajmniej jednego rodzaju przeciwciał przeciwko komórkom beta wysp trzustki (15).

Pojawienie się przeciwciał poprzedza wystąpienie cukrzycy typu 1 (16). Wczesne ich wykrycie pozwala z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć mający ujawnić się w przyszłości proces chorobowy (17). Uważa się, że autoprzeciwciała charakterystyczne dla cukrzycy mogą być wykrywane miesiące, a nawet lata przed ujawnieniem się choroby (18).

Spośród autoprzeciwciał towarzyszących zaburzeniom gospodarki węglowodanowej istotne znaczenie diagnostyczne wydają się mieć przede wszystkim przeciwciała przeciwko

dekarboksylazie kwasu glutaminowego (autoantibodies against glutamic acid decarboxylase 65; GADA), których masa cząsteczkowa wynosi 65 kDa. Ich występowanie dotyczy 70-80% dzieci i dorosłych z typem 1 cukrzycy (19).

Kolejnym istotnym przeciwciałem obserwowanym w typie 1 schorzenia są przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozynowej IA-2 (autoantibodies against tyrosine phosphatase IA-2; IA2-Ab (19); IA-2A (17)). IA-2 (ICA512) są autoantygenem zlokalizowanym na chromosomie 2q35 (20). IA-2A pojawiają się u 30-50% dorosłych osób w momencie rozpoznania choroby (19). Pozwalają one przewidzieć wystąpienie objawów klinicznych cukrzycy (21). Inne przeciwciała, które mają istotne znaczenie diagnostyczne to przeciwciała przeciw wyspce (islet cell antibodies; ICA). W przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 obecne są u 80-90% pacjentów (19). Ich wykrycie u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z cukrzycą typu 1 wskazuje na ryzyko rozwoju tej choroby (22). ICA złożone są z kilku przeciwciał rozpoznających określone antygeny wyspce, w tym także GAD i IA-2 (23). Przeciwciała przeciwko insulinie (insulin autoantibodies; IAA) są natomiast wykrywane zwłaszcza u dzieci (50-70%). W późniejszym wieku częstość ich występowania wyraźnie spada i wynosi jedynie 20-30% (19). U osób, u których rozpoczęto terapię insuliną obserwuje się wytwarzanie przeciwciał przeciwko insulinie egzogennej. Dlatego też w trakcie insulinoterapii nie powinno dokonywać się ich oznaczeń (19, 24).

Transporter cynku 8 (zinc transporter 8; ZnT8), jest białkiem kodowanym przez gen SLC30A8 (25). Oznaczanie przeciwciał skierowanych przeciwko ZnT8 może korzystnie wpłynąć na poprawę możliwości w zakresie rozpoznawania cukrzycy typu 1 (26). Wykazano bowiem, że na początku choroby przeciwciała te są wykrywane u około 70% pacjentów (27). Wenzlau i wsp. sugerują, że ocena przeciwciał przeciwko ZnT8 obok GADA, IAA, IA-2A, pozwoli zmniejszyć ilość pacjentów określanych dotychczas jako negatywnych w zakresie obecności przeciwciał (26). Wskazuje się również, że ZnT8 może być także czynnikiem prognostycznym ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 (27).

Oznaczanie przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustki ma szczególne znaczenie w różnicowaniu typu 1 i 2 cukrzycy, a tym samym w podjęciu właściwej terapii. Znaczenie ich oznaczania podnosi fakt wzrastającej liczby otyłych dzieci oraz występowanie u nich wolno rozwijającej się cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym (28).

3. Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1 związana jest z niszczeniem komórek beta wysp trzustki. Może mieć ona charakter autoimmunologiczny (typ 1A), natomiast w części przypadków etiologia choroby jest nieznana i określa się ją jako formę idiopatyczną schorzenia (typ 1B) (29, 30).

Stwierdzono, że występowanie cukrzycy typu 1 o podłożu autoimmunologicznym może być związane z predyspozycją genetyczną oraz wpływem czynników środowiskowych (21, 29, 31). W przypadku występowania predyspozycji genetycznej czynniki środowiskowe powodują uszkodzenie wysp trzustkowych i upośledzenie wydzielania insuliny (32). Do czynników środowiskowych mogących mieć wpływ na rozwój cukrzycy typu 1 zalicza się wirusy, białka pokarmowe, toksyny oraz stres (33), a także bakterie oraz grzyby (32). Wśród wirusów związanych z wystąpieniem cukrzycy typu 1 wymienia się wirusy Coxackie B, wirus świnki, wirus Epsteina-Barr (EBV), cytomegalovirus (CMV), wirus varicella zoster (VZV) oraz wirus różyczki (33). Do czynników pokarmowych mogących wpływać na wystąpienie cukrzycy typu 1 zalicza się krótki czas karmienia piersią i wczesne rozpoczęcie karmienia mlekiem krowim (32). Także zwiększony przyrost masy ciała w okresie niemowlęctwa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju w przyszłości cukrzycy typu 1 (34).

W następstwie działania czynników wyzwalających zapoczątkowanie rozwoju cukrzycy typu 1, w dalszym etapie dochodzi do niszczenia komórek beta wysp trzustki przez procesy autoimmunologiczne, w którym biorą udział czynniki komórkowe i humoralne (26). Komórki beta wysp trzustki mogą być niszczone przez proces autoimmunologiczny o charakterze gwałtownym lub powolnym. Szybko postępujący proces destrukcji obserwuje się zazwyczaj u dzieci, chociaż niekiedy występuje również u osób dorosłych (29).

U osób z typem 1 choroby, poza przeciwciałami skierowanymi przeciwko antygenom wysp trzustkowych, mogą występować również przeciwciała przeciwko antygenom nie związanym ze strukturą trzustki (35).

Otyłość bywa uważana za czynnik ryzyka rozwoju nie tylko cukrzycy typu 2 lecz również typu 1 (36). Cukrzyca typu 1 stanowi około 10% przypadków zaburzeń gospodarki węglowodanowej określanej mianem cukrzycy (7, 37). Stwierdzono, że na świecie wzrasta w ostatnich latach częstotliwość występowania tego typu schorzenia (38).

Objawy cukrzycy typu 1 pojawiają się w momencie zniszczenia 80-90% komórek beta wysp trzustki (39). Cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym występuje zwykle sezonowo (32,

40, 41), a początek ma ostry charakter (42). Młodzi ludzie często rozwijają kwasicę ketonową na początku choroby (29).

U osób dorosłych niedobór insuliny może narastać powoli, a szczątkowa funkcja komórek beta może utrzymywać się przez wiele lat (43). Tym samym, także rozwój objawów klinicznych związanych z pojawieniem się schorzenia może przebiegać wolniej. Uważa się, że czynniki genetyczne decydują o wieku ujawnienia się cukrzycy typu 1 i w zależności od rodzaju genów choroba ta może ujawnić się wcześniej lub też w późniejszym okresie życia i cechować się wolniejszym początkiem i słabiej nasilonymi objawami klinicznymi (12).

Cukrzyca typu 1 o podłożu autoimmunologicznym może współistnieć z innymi chorobami, w których rozwoju udział biorą także procesy autoimmunologiczne. Do chorób tych zalicza się m.in. zapalenie tarczycy typu Hashimoto, chorobę Gravesa, chorobę Addisona (29). Cukrzyca typu 1 może towarzyszyć także celiakia, choroba reumatyczna oraz inne zaburzenia autoimmunologiczne (44). Najczęstszymi schorzeniami o podłożu immunologicznym wśród pacjentów z typem 1 cukrzycy są jednak autoimmunologiczne zaburzenia funkcji tarczycy (45). Uważa się, iż subkliniczna niedoczynność tarczycy może wiązać się z częstszym występowaniem hipoglikemii oraz z chwiejnym przebiegiem metabolicznym cukrzycy (46). Podkreśla się, że wśród pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy niedocukrzenia mają częściej charakter objawowy (47). Jawna niedoczynność tarczycy może wiązać się natomiast z występowaniem wtórnej hipercholesterolemii, a tym samym przyczyniać się do rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy o charakterze makroangiopatycznym (48). Rozpoznanie niedoczynności tarczycy zazwyczaj jest poprzedzone rozpoznaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod postacią cukrzycy (45). Z kolei tyreotoksykoza może zaburzać kontrolę metaboliczną cukrzycy w następstwie zwiększonego zapotrzebowania na insulinę (49).

Cukrzyca typu 1 może być jedną ze składowych autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wieloguczołowej typu 2 (autoimmune polyglandular syndrome type 2; APS-2) (50). W skład tego zespołu wchodzi choroba Addisona oraz choroby tarczycy o etiologii autoimmunologicznej. Jeśli towarzyszy im cukrzyca typu 1, rozpoznaje się wówczas tzw. zespół Carpentera (51). Cukrzyca typu 1 często stanowi najwcześniej ujawniającą się składową APS-2 (52). Typ 1 schorzenia może również być jednym z elementów autoimmunologicznego zespołu niedoczynności wieloguczołowej typu 3 (autoimmune polyglandular syndrome type 3; APS-3) (53).

Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA) na 2011 rok, z uwagi na zwiększoną częstość występowania chorób o podłożu autoimmunologicznym,

sugerują rozważenie wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 prezentujących objawy kliniczne wykonanie diagnostyki w kierunku obecności zaburzeń funkcji tarczycy, celiakii oraz niedoboru witaminy B12 (54).

W przebiegu trwania cukrzycy typu 1 mogą pojawiać się przewlekłe powikłania schorzenia o charakterze mikro i makroangiopatii cukrzycowej, a także ostre, zagrażające życiu powikłania pod postacią cukrzycowej kwasicy ketonowej lub hipoglikemii.

Leczenie chorych na cukrzycę zawiera w sobie wiele aspektów. Są to edukacja, terapia behawioralna oraz insulinoterapia. Celem edukacji jest między innymi umożliwienie pacjentom samodzielnego radzenia sobie z trudnościami życia codziennego wynikającymi z obecności schorzenia. Terapia behawioralna obejmuje stosowanie właściwego leczenia dietetycznego, wysiłek fizyczny oraz skłonienie pacjenta do rezygnacji z palenia tytoniu. Cukrzyca typu 1 stanowi bezwzględne wskazanie do insulinoterapii (55). Preferowanym sposobem leczenia jest metoda „basal- bolus” (czynnościowa intensywna insulinoterapia) opierająca się na wielokrotnych podskórnych wstrzyknięciach preparatów insuliny lub ciągłym podskórnym wlewie insuliny przy pomocy osobistych pomp insulinowych (54-56).

4. Cukrzyca typu LADA

W nazewnictwie tej postaci cukrzycy pojawiały się określenia takie jak utajona cukrzyca typu 1 (latent type 1 diabetes), wolno postępująca cukrzyca insulinozależna (slowly progressive insulin dependent diabetes mellitus; slowly progressive IDDM), cukrzyca młodych dorosłych (youth-onset diabetes of maturity), cukrzyca insulinozależna immunologicznie dodatnia (antibody-positive non-insulin dependent diabetes mellitus; antibody-positive NIDDM), cukrzyca typu 1 o późnym początku (late-onset type 1 diabetes) (7), cukrzyca typu 1.5 (type 1.5 diabetes), wolno postępująca cukrzyca typu 1 (slowly progressive type 1 diabetes) (6).

W trakcie badań nad cukrzycą typu LADA pojawiła się sugestia, aby chorobę tę definiować jako cukrzycę z obecnością przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego, u pacjentów w wieku 35 lat i starszych, którzy nie wymagają leczenia insuliną przez pierwszy rok od rozpoznania schorzenia (36). Przyjmowano, że pacjenci z cukrzycą typu LADA są to osoby w wieku 35 lat lub starsze, nieotyłe, u których stwierdza się obecność markerów reakcji autoimmunologicznej. Panował pogląd, że chorzy mogą przez kilka lat uzyskiwać zadowalające wartości glikemii stosując leczenie za pomocą diety.

Dopiero w późniejszym okresie wymagają oni zastosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych, a następnie insulinoterapii (57). Jednakże zauważono, że pacjenci u których rozpoznawano schorzenie określane mianem cukrzycy typu LADA wymagali rozpoczęcia insulinoterapii wcześniej aniżeli chorzy z typem 2 choroby (6).

W zaleceniach klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2011 roku cukrzycę typu LADA określono jako późno ujawniającą się cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym, występującą u pacjentów dorosłych. Podkreślono, że jest ona najczęściej rozpoznawana u osób powyżej 35. roku życia i nie wymaga bezwzględnego leczenia insuliną w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania schorzenia. Zwrócono uwagę, że w surowicy pacjentów z cukrzycą typu LADA stwierdza się występowanie przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego GADA i/lub ICA z towarzyszącym niskim stężeniem peptydu C w surowicy (55).

Przy definiowaniu choroby problematyczne wydaje się jednak wprowadzanie poszczególnych kryteriów i ich uzasadnianie. Wysłunięto koncepcję, iż postać cukrzycy związana z powolnym niszczeniem komórek beta trzustki może występować także u dzieci (58). Trwają także rozważania nad znaczeniem kryterium czasu od momentu rozpoznania do konieczności zastosowania leczenia insuliną. Brophy i wsp. na podstawie przeprowadzonych obserwacji stwierdzili, że czas potrzebny do rozpoczęcia insulinoterapii nie powinien być brany pod uwagę przy definiowaniu cukrzycy typu LADA. Podkreślają, że moment rozpoczęcia insulinoterapii jest zależny m.in. od lokalnej oceny klinicznej (59). Także inni autorzy uważają, że podjęcie decyzji o zastosowaniu insuliny w leczeniu schorzenia jest kwestią subiektywną (60).

Cukrzyca typu LADA jest uznawana za szczególną formę cukrzycy typu 1, która rozpoczyna się u osób dorosłych (61). Także w zaleceniach klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2011 roku podkreśla się, że jest to choroba z autoagresji o powolnym przebiegu zaliczana do cukrzycy typu 1 (55). Zwraca się również uwagę, iż sama koncepcja cukrzycy typu LADA jest niejasna. Nie wiadomo bowiem, czy stanowi ona samodzielną formę choroby, czy też jest ona postacią cukrzycy typu 1 (62). Można spotkać również opinie, że korzystniejsze byłoby traktowanie cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym za pewną ciągłość aniżeli tworzenie sztucznych granic pomiędzy jej różnymi odmianami (10).

Cukrzyca typu LADA według badań epidemiologicznych może stanowić od 2 do 12% wszystkich przypadków cukrzycy (14). Uważa się, że ta forma choroby dotyczy około 5-10%

przypadków cukrzycy typu 2 rozpoznanej po 35 roku życia (55). Może ona obejmować nawet około 50% nieotyłych osób z rozpoznany typem 2 choroby (63).

Carlsson i wsp, przedstawiający wyniki Nord-Trondelag Health Study wykazali, że ponad 40% pacjentów z cukrzycą typu LADA posiada dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy. Autorzy sugerują więc, że dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy stanowi czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu LADA (64). W innej publikacji prezentującej wyniki Nord-Trondelag Health Study stwierdzono także, że starszy wiek, nadwaga oraz brak aktywności fizycznej są również czynnikami ryzyka cukrzycy typu LADA (62).

Cukrzycę typu LADA uważa się aktualnie za wolno postępującą postać cukrzycy typu 1 (65). Próbuąc ustalić podłoże patogenetyczne cukrzycy typu LADA wysunięto przypuszczenie, iż u podłoża choroby leży proces autoimmunologiczny (66), a świadczyć o tym mogą przeciwciała wykrywane podczas rozpoznania choroby (65). Dodatkowo w przypadku pacjentów z cukrzycą typu LADA obserwuje się także proces zapalny, w którym szczególną rolę odgrywają limfocyty T (67). Prawdopodobnie także czynniki genetyczne nie pozostają bez wpływu na rozwój tej postaci schorzenia (67). Cervin i wsp. wykazali, że pacjenci z cukrzycą typu LADA pod względem genetycznym mają cechy wspólne zarówno z cukrzycą typu 1 jak i typem 2 choroby (60).

W przypadku cukrzycy typu LADA, zwłaszcza w początkowym stadium choroby, obserwuje się powolny, cechujący się niewielkim nasileniem przebieg kliniczny schorzenia (68, 69). Cukrzyca typu LADA pod względem fenotypu często przypomina cukrzycę typu 2 (55, 68). Podobnie jak w przypadku cukrzycy typu 2, także w przebiegu cukrzycy typu LADA, obserwuje się bowiem występowanie zjawiska insulinooporności (70). Behme i wsp stwierdzili jednak, że insulinooporność w przypadku pacjentów z cukrzycą typu LADA jest słabiej wyrażona niż u osób z typem 2 schorzenia. Zmniejszona wrażliwość tkanek na działanie insuliny jest jednak większego stopnia aniżeli u osób z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1, jednak zbliżona do stopnia insulinooporności obserwowanego u osób z długim wywiadem cukrzycy typu 1 (71). Występowanie cech charakterystycznych dla zespołu metabolicznego wśród pacjentów z cukrzycą typu LADA jest natomiast mniej nasilone aniżeli w przypadku osób z typem 2 schorzenia (72). W przypadku cukrzycy typu LADA obserwuje się ponadto wolniejszą utratę funkcji komórek beta wysp trzustki aniżeli w przypadku cukrzycy typu 1. Jest ona jednak szybsza w porównaniu z intensywnością procesu obserwowanego w typie 2 choroby (72).

Fourlanos i wsp. zaproponowali nowe narzędzie kliniczne, ułatwiające rozpoznawanie cukrzycy typu LADA. Wykazali bowiem, że wśród osób z cukrzycą typu LADA, w

porównaniu z typem 2 choroby, występuje istotnie częściej pięć następujących cech klinicznych: 1. wiek w momencie rozpoznania choroby <50 roku życia, 2. obecność ostrych objawów przed rozpoznaniem, 3. BMI < 25 kg/m², 4. dodatni wywiad w kierunku chorób autoimmunologicznych, 5. dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób autoimmunologicznych. Sugerują, że obecność co najmniej dwóch z wymienionych cech uzasadnia przeprowadzenie badania w kierunku obecności przeciwciał anti-GAD (73).

Stwierdzono, że pacjenci, u których rozpoznano cukrzycę typu LADA w porównaniu z populacją ogólną częściej chorują na choroby autoimmunologiczne, a ich występowanie jest również częściej notowane pośród innych członków rodziny (55). Zauważono, że w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA częściej występuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy (74). Częściej obserwowane jest również występowanie przeciwciał przeciwnadnerczowych, a ponadto często stwierdzane są także przeciwciała charakterystyczne dla celiakii (75).

Do wykrycia procesu autoimmunologicznego toczącego się w cukrzycy typu LADA konieczne jest oznaczenie autoprzeciwciał (59, 76). Przyjmuje się, że do rozpoznania cukrzycy typu LADA niezbędny jest co najmniej jeden dodatni wynik spośród oznaczanych przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych (77), a zwłaszcza w zakresie przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (55).

O odrębności przebiegu procesu chorobowego pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA świadczyć mogą także różnice w występowaniu przewlekłych powikłań w obu odmianach schorzenia. Sugeruje się, że powikłania o charakterze makronaczyniowym są rzadziej spotykane w grupie osób z cukrzycą typu LADA w porównaniu z osobami z typem 2 choroby (72). Isomaa i wsp. stwierdzili jednak podobną częstość występowania choroby wieńcowej u osób z cukrzycą typu LADA i z cukrzycą typu 2, natomiast była ona wyraźnie niższa w grupie pacjentów z typem 1 schorzenia (78). Baum i wsp. zaobserwowali, że u pacjentów z cukrzycą typu LADA cechy neuropatii cukrzycowej są rzadziej spotykane aniżeli w przypadku 2 typu schorzenia. Stwierdzili natomiast podobną częstość występowania tego rodzaju przewlekłego powikłania choroby wśród pacjentów z cukrzycą typu LADA i cukrzycą typu 1 (79). Z kolei Isomaa i wsp. zaobserwowali, że neuropatia obwodowa u pacjentów z cukrzycą typu LADA występuje częściej aniżeli w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1. Częstość występowania retinopatii natomiast w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA i typem 2 choroby była podobna, jednakże była ona rzadsza niż u chorych z cukrzycą typu 1 (78). W badaniu Nord-Trondelag Health Study wykazano, iż wśród pacjentów z cukrzycą typu LADA stopień albuminurii jest zbliżony do

tego obserwowanego w przypadku cukrzycy typu 2, większy natomiast niż u osób z typem 1 choroby (80). W badaniu Isomaa i wsp z kolei nie zanotowano różnic w tym zakresie w poszczególnych grupach pacjentów. Zaobserwowano jednak, że u osób z cukrzycą typu LADA występowanie retinopatii było związane z obecnością mikroalbuminurii (78).

Podobnie jak w pozostałych typach choroby, także w przypadku cukrzycy typu LADA należy dążyć do uzyskania zadowalających wartości parametrów gospodarki węglowodanowej, lipidowej, wartości ciśnienia tętniczego oraz masy ciała. Także leczenie powinno być wieloczynnikowe (55). Zastosowanie wysiłku fizycznego oraz ograniczenia dowozu kalorii może być szczególnie przydatne u otyłych osób z cukrzycą typu LADA (28). Trwa jednak nieustająca dyskusja dotycząca optymalnego sposobu leczenia cukrzycy typu LADA od początku trwania choroby (67, 81).

Aktualnie Polskie Towarzystwo Diabetologiczne sugeruje, aby cukrzycę typu LADA, niezależnie od wartości glikemii leczyć od początku za pomocą insuliny (55). Uważa się bowiem, że wczesne zastosowanie insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1, do których wielu autorów zalicza także pacjentów z cukrzycą typu LADA, może przyczynić się do ochrony funkcji komórek beta wysp trzustki (63, 82). Istnieje prawdopodobieństwo, że wcześniejsze zastosowanie insuliny w tej grupie pacjentów może przyczynić się także do poprawy ich jakości życia (81). Za wczesnym zastosowaniem insulinoterapii w tej grupie chorych może przemawiać także obserwacja, że pacjenci z obecnością autooprzeciwciał wykazują zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju insulinozależności (83).

Cel pracy

Z uwagi na trwającą w świecie medycznym dyskusję dotyczącą cukrzycy typu LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) postanowiono ustalić podobieństwa i różnice pomiędzy klasyczną cukrzycą typu 1 rozpoznawaną do 25 roku życia, a cukrzycą typu LADA ujawniającą się po 35 roku życia. Miało to na celu ocenę przydatności klinicznej rozpoznawania cukrzycy typu LADA.

Material i metody

1. Projekt badania

Badaniem objęto 109 osób z nowo rozpoznaną cukrzycą w wieku od 18 do 60 lat hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2005-2011. 67 osób w tym 24 kobiety i 43 mężczyzn miało nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Ich wiek mieścił się w przedziale od 18 do 25 lat. Drugą grupę stanowiło 42 nieotyłych pacjentów ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), w tym 22 kobiety i 20 mężczyzn z nowo rozpoznaną cukrzycą zakwalifikowaną do cukrzycy typu LADA w wieku od 35 do 60 lat. Podstawą rozpoznania był u nich dodatni wynik przynajmniej jednego z oznaczanych autoprzeciwciał, tj. przeciwciała GADA, ICA, IA-2A. Aby zminimalizować nakładanie się cech cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu LADA zdecydowano o wykluczeniu z badania osób od 25 do 35 roku życia.

Nowe rozpoznanie cukrzycy ustalano na podstawie oznaczeń glukozy w osoczu krwi żyłnej oraz obecności ewentualnych objawów klinicznych patognomicznych dla nowo wykrytej cukrzycy.

Cukrzycę typu LADA definiowano jako:

- chorobę rozpoczynającą się w 35 roku życia lub później,
- u nieotyłych pacjentów ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$),
- u których stwierdzono obecność przynajmniej jednego z oznaczanych przeciwciał, tj. GADA, ICA, IA-2A.

Kryteria wykluczające:

- czas trwania cukrzycy > 3 miesięcy
- wiek < 18 oraz > 60 lat
- niewydolność wątroby (aminotransferazy 1.5 krotnie przekraczające normę)
- niedokrwistość (Hb < 11g/dl)
- ostry proces zapalny (obraz kliniczny, CRP > 10mg/l)
- choroby nowotworowe
- BMI \geq 30 kg/m²

W charakterystyce klinicznej badanej grupy uwzględniono dane demograficzne (płeć, wiek zachorowania na cukrzycę), dane z badania podmiotowego (obecność jakichkolwiek objawów w momencie rozpoznania choroby, wywiad rodzinny, nikotynizm), parametry antropometryczne (masa ciała, BMI, obwód talii), wartości ciśnienia tętniczego, obecność nadciśnienia tętniczego, parametry laboratoryjne (wartość glikowanej hemoglobiny (HbA1c), wartość glikemii na czczo i 2 godziny po posiłku, obecność ciał ketonowych w moczu, stężenie peptydu C w surowicy, stężenie białka C-reaktywnego (hsCRP), stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów (TAG), hormonu tyreotropowego (TSH), kreatyniny, aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), parametry morfologii krwi obwodowej, wartość przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA), przeciwciał przeciwwyspowych (ICA), przeciwciał przeciwko fosfatazie tyrozynowej (IA-2A)).

Charakterystykę ocenianych grup chorych przedstawiono w tabelach 1-8.

Osoby biorące udział w badaniu poinformowano o jego celu. Wyraziły zgodę na udział w projekcie. Program badawczy został przyjęty przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i uzyskano zgodę na jego przeprowadzenie.

2. Charakterystyka badanej grupy

2.1. Dane kliniczne pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat

(Tabela 1)

Tabela 1: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- dane kliniczne

Zmienna	Wartość
<u>Dane demograficzne</u>	
płeć (k/m) ^a	24/43
wiek zachorowania [lata] ^b	21 (20-23)
<u>Dane z badania podmiotowego</u>	
obecność objawów w momencie rozpoznania choroby [n] ^a	64/67 (96%)
wywiad rodzinny [n] ^a	31/67 (46%)
palenie papierosów [n] ^a	23/66 (35%)
<u>Parametry antropometryczne</u>	
masa ciała [kg] ^b	65,1 (55,5-72,5)
BMI [kg/m ²] ^c	21,4±3,1
obwód talii [cm] ^c	
kobiety	67±6
mężczyźni	80±8
<u>Wartości ciśnienia tętniczego</u>	
ciśnienie skurczowe (RR sk.) [mmHg] ^b	115 (110-120)
ciśnienie rozkurczowe (RR rozk.) [mmHg] ^b	70 (70-80)
obecność nadciśnienia tętniczego przy rozpoznaniu [n] ^a	0/67 (0%)

Dane kliniczne przedstawione zostały jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c

2.2. Parametry laboratoryjne pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat
(Tabela 2)

Tabela 2: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- parametry laboratoryjne

Zmienna	Wartość
<u>Parametry laboratoryjne</u>	
HbA1c [%] ^c	10,7±2,4
glikemia na czczo [mg/dl] ^b	114 (103-131)
glikemia 2 godz. po posiłku [mg/dl] ^b	143 (117-169)
ciała ketonowe w moczu [n] ^a	55/63 (87%)
peptyd C [ng/ml] ^b	0,81 (0,57-1,02)
hsCRP [mg/l] ^b	0,70 (0,42-2,15)
cholesterol całkowity [mg/dl] ^b	149 (122-174)
cholesterol frakcji HDL [mg/dl] ^c	47±11
cholesterol frakcji LDL [mg/dl] ^b	94 (71-115)
triglicerydy [mg/dl] ^b	96 (69-120)
TSH [uIU/ml] ^b	1,395 (0,998-2,260)
hemoglobina (Hb) [g/dl] ^b	15,4 (14,1-16,3)
kreatynina [mg/dl] ^b	0,89 (0,75-0,99)
AlAT [U/l] ^b	17 (14-24)
AspAT [U/l] ^b	18 (15-22)

Parametry laboratoryjne przedstawione zostały jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c

2.3. Autoprzeciwciała pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat

(Tabela 3 i Tabela 4)

Tabela 3: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- wartości autoprzeciwciał

Zmienna	Wartość
<u>Autoprzeciwciała</u>	
GADA [U/ml] ^b	207,18 (34,10-387,80)
ICA [j. JDF] ^b	80 (20-160)
IA-2A [U/ml] ^b	97,27 (14,80-1698,90)

Wartości autoprzeciwciał przedstawione zostały jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Tabela 4: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- częstość występowania autoprzeciwciał

Zmienna	Wartość
<u>Autoprzeciwciała</u>	
GADA [n] ^a	56/63 (89%)
ICA [n] ^a	49/63 (78%)
IA-2A [n] ^a	40/63 (63%)

Częstość występowania autoprzeciwciał przedstawiona została jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a

2.4. Dane kliniczne pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat

(Tabela 5)

Tabela 5: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- dane kliniczne

Zmienna	Wartość
<u>Dane demograficzne</u>	
płeć (k/m) ^a	22/20
wiek zachorowania [lata] ^b	41 (37-48)
<u>Dane z badania podmiotowego</u>	
obecność objawów w momencie rozpoznania choroby [n] ^a	41/42 (98%)
wywiad rodzinny [n] ^a	18/42 (43%)
palenie papierosów [n] ^a	24/42 (57%)
<u>Parametry antropometryczne</u>	
masa ciała [kg] ^b	66,5 (58,0-77,0)
BMI [kg/m ²] ^c	22,8±3,0
obwód talii [cm] ^c	
kobiety	78±10
mężczyźni	88±8
<u>Wartości ciśnienia tętniczego</u>	
ciśnienie skurczowe (RR sk.) [mmHg] ^b	120 (110-120)
ciśnienie rozkurczowe (RR rozk.) [mmHg] ^b	80 (70-80)
Obecność nadciśnienia tętniczego przy rozpoznaniu [n] ^a	4/42 (10%)

Dane kliniczne przedstawione zostały jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c

2.5. Parametry laboratoryjne pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat

(Tabela 6)

Tabela 6: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- parametry laboratoryjne

Zmienna	Wartość
<u>Parametry laboratoryjne</u>	
HbA1c [%] ^c	11,7±2,1
glikemia na czczo [mg/dl] ^b	113 (105-124)
glikemia 2 godz. po posiłku [mg/dl] ^b	136 (114-164)
ciała ketonowe w moczu [n] ^a	29/39 (74%)
peptyd C [ng/ml] ^b	0,87 (0,64-1,20)
hsCRP [mg/l] ^b	0,89 (0,51-2,70)
cholesterol całkowity [mg/dl] ^b	197 (176-220)
cholesterol frakcji HDL [mg/dl] ^c	50±12
cholesterol frakcji LDL [mg/dl] ^b	130 (108-143)
triglicerydy [mg/dl] ^b	108 (81-133)
TSH [uIU/ml] ^b	1,460 (0,908-2,650)
hemoglobina (Hb) [g/dl] ^b	14,0 (13,4-15,2)
kreatynina [mg/dl] ^b	0,79 (0,66-0,91)
AlAT [U/l] ^b	19 (14-25)
AspAT [U/l] ^b	17 (15-23)

Parametry laboratoryjne przedstawione zostały jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c

2.6. Autoprzeciwciała pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat

(Tabela 7 i Tabela 8)

Tabela 7: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat - wartości autoprzeciwciał

Zmienna	Wartość
<u>Autoprzeciwciała</u>	
GADA [U/ml] ^b	256,45 (29,36-533,53)
ICA [j. JDF] ^b	40 (0-80)
IA-2A [U/ml] ^b	14,21 (8,28-34,42)

Wartości autoprzeciwciał przedstawione zostały jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Tabela 8: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat - częstość występowania autoprzeciwciał

Zmienna	Wartość
<u>Autoprzeciwciała</u>	
GADA [n] ^a	37/42 (88%)
ICA [n] ^a	29/42 (69%)
IA-2A [n] ^a	15/42 (36%)

Częstość występowania autoprzeciwciał przedstawiona została jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a

3. Ocena danych klinicznych

Ocenę danych klinicznych oraz parametrów antropometrycznych przeprowadzono na podstawie:

3.1. Badania podmiotowego

Podczas przyjęcia pacjentów do szpitala zebrano rutynowe dane przeprowadzając wywiad lekarski z pacjentami. Do celów przedstawianego badania szczególną uwagę zwracano na uzyskanie informacji na temat objawów poprzedzających rozpoznanie, obciążenia wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy, palenia w przeszłości lub obecnie papierosów.

3.2. Badania przedmiotowego

Badanie przedmiotowe zostało przeprowadzone z uwzględnieniem masy ciała oraz wzrostu pacjentów, na podstawie których zgodnie ze wzorem obliczony został jako iloraz masy ciała wyrażonej w kilogramach (kg) i wzrostu wyrażonego w metrach do potęgi drugiej (m^2) wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index). Podczas badania przedmiotowego dokonano także pomiaru obwodu talii. Oceniano ciśnienie tętnicze (skurczowe i rozkurczowe), badanie przeprowadzono na ramieniu pacjentów za pomocą sfigomanometru stosując metodę Korotkowa.

4. Metodyka oceny parametrów laboratoryjnych

Badania laboratoryjne wykonano w filii Zakładu Diagnostyki Medycznej „LABO-MED” mieszczącej się w Szpitalu im. Fr. Raszei w Poznaniu oraz w Pracowni Immunopatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (oznaczenia poziomu przeciwciał).

Parametry oceniane standardowymi metodami laboratoryjnymi w filii Zakładu Diagnostyki Medycznej „LABO-MED” mieszczącej się w Szpitalu im. Fr. Raszei w Poznaniu:

- stężenie glukozy,
- wartość glukozy ocenianej we krwi włosniczkowej,
- obecność ciał ketonowych w moczu,
- wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- stężenie peptydu C,
- białko C-reaktywne (hsCRP),
- parametry gospodarki lipidowej (stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydów (TAG),
- stężenie hormonu tyreotropowego (TSH),
- morfologia krwi obwodowej,
- stężenie kreatyniny,
- wartość aminotransferazy alaninowej (AlAT),
- wartość aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).

Przeciwciała oznaczano w Pracowni Immunopatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi:

- do oznaczenia GADA użyto metody ELISA wykorzystując zestaw firmy RSR z Wielkiej Brytanii,
- do oznaczenia miana ICA zastosowano metodę immunofluorescencji pośredniej,
- do oznaczenia IA-2A wykorzystano metodę ELISA stosując zestaw firmy RSR z Wielkiej Brytanii.

Do oznaczeń poszczególnych parametrów laboratoryjnych wykorzystano materiał biologiczny (krew, surowica, mocz) pobrany w trakcie hospitalizacji pacjentów podczas wykonywania rutynowych badań. Krew do badań pobierano na czczo ze zgięcia łokciowego.

5. Ocena statystyczna wyników

Wyniki oceniono statystycznie przy pomocy programu Statistica ver. 9.1. (StatSoft Polska, Kraków).

Do oceny zmiennych nie powiązanych w skali interwałowej zgodnej z rozkładem normalnym użyto testu t-Studenta, natomiast do oceny różnic pomiędzy grupami w zakresie danych nie powiązanych w skali interwałowej, które cechowały się brakiem normalności rozkładu użyto testu U Manna-Whitney'a.

Istotność różnic statystycznych w zakresie skali nominalnej oceniano dokładnym testem Fishera.

Wyniki uzyskanych obliczeń przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych lub median i rozstępów międzykwartylowych.

Jako podstawę odrzucenia hipotezy zerowej na korzyść hipotezy alternatywnej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Zależności pomiędzy dwiema zmiennymi oceniano wyznaczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona.

Wyniki

1. Dane demograficzne

Tabela 9: Zestawienie płci i wieku zachorowania pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
<u>Dane demograficzne</u>			
płeć (k/m) ^a	24/43	22/20	0,11
wiek zachorowania [lata] ^b	21 (20-23)	41 (37-48)	0,00

Dane zostały przedstawione jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Grupa pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia nie różniła się istotnie pod względem płci od grupy pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia ($p=0,11$) (Tabela 9).

Obie oceniane grupy różniły się istotnie pod względem wieku, w którym rozpoznano cukrzycę ($p=0,00$) (Tabela 9).

2. Dane z badania podmiotowego

Tabela 10: Porównanie wybranych danych klinicznych z badania podmiotowego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
<u>Dane z badania podmiotowego</u>			
obecność objawów w momencie rozpoznania choroby [n] ^a	64/67 (96%)	41/42 (98%)	1
wywiad rodzinny [n] ^a	31/67 (46%)	18/42 (43%)	0,84
palenie papierosów [n] ^a	23/66 (35%)	24/42 (57%)	0,029

Dane zostały przedstawione jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie występowania objawów w momencie rozpoznania choroby w obu ocenianych grupach 96% vs 98% (p=1) (Tabela 10).

W zakresie rodzinnego obciążenia cukrzycą nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy osobami z cukrzycą typu 1 rozpoznaną między 18 a 25 rokiem życia i pacjentami z cukrzycą rozpoznaną między 35 a 60 rokiem życia (LADA) 46% vs 43% (p=0,84) (Tabela 10).

W ocenianej grupie chorych z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą osób z cukrzycą typu LADA zanotowano istotnie rzadsze palenie papierosów, zarówno w przeszłości jak i obecnie 35% vs 57% (p=0,029) (Tabela 10).

3. Parametry antropometryczne

Tabela 11: Porównanie wybranych parametrów antropometrycznych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
<u>Parametry antropometryczne</u>			
masa ciała [kg] ^b	65,1 (55,5-72,5)	66,5 (58,0-77,0)	0,505
BMI [kg/m ²] ^c	21,4±3,1	22,8±3,0	0,026
obwód talii [cm] ^c			
kobiety	67±6	78±10	0,00015
mężczyźni	80±8	88±8	0,001052

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c

Masa ciała nie różniła się istotnie pomiędzy obydwoma ocenianymi grupami (p=0,505) (Tabela 11).

Pacjenci z cukrzycą typu 1 mieli istotnie niższe wartości BMI w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu LADA (p=0,026) (Tabela 11).

Wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 istotnie niższe były wartości obwodu talii, w grupie kobiet (p=0,00015) oraz w grupie mężczyzn (p= 0,001052) z cukrzycą typu 1 w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu LADA (Tabela 11).

4. Wartości ciśnienia tętniczego

Tabela 12: Porównanie wartości ciśnienia tętniczego oraz obecności nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
<u>Wartości ciśnienia tętniczego</u>			
ciśnienie skurczowe [mmHg] ^b	115 (110-120)	120 (110-120)	0,811
ciśnienie rozkurczowe [mmHg] ^b	70 (70-80)	80 (70-80)	0,600
obecność nadciśnienia tętniczego przy rozpoznaniu [n] ^a	0/67 (0%)	4/42 (10%)	0,0201

Dane zostały przedstawione jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a, mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Wartości ciśnienia skurczowego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA nie różniły się istotnie (p=0,811) (Tabela 12).

Nie zaobserwowano także istotnej różnicy pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA (p=0,600) (Tabela 12).

Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w występowaniu nadciśnienia tętniczego w momencie rozpoznania choroby. Nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA w porównaniu z grupą osób z cukrzycą typu 1 (p=0,0201) (Tabela 12).

5. Parametry laboratoryjne

5.1. Hemoglobina glikowana

Tabela 13: Porównanie wartości hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
HbA1c [%] ^c	10,7±2,4	11,7±2,1	0,0406

Dane zostały przedstawione jako średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c.

Przy rozpoznaniu choroby wartości glikowanej hemoglobiny były istotnie niższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 aniżeli u pacjentów z cukrzycą typu LADA (p=0,0406) (Tabela 13).

5.2. Glikemia

Tabela 14: Porównanie wartości glikemii na czczo i 2 godziny po posiłku w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
glikemia na czczo [mg/dl] ^b	114 (103-131)	113 (105-124)	0,621
glikemia 2 godz. po posiłku [mg/dl] ^b	143 (117-169)	136 (114-164)	0,461

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Glikemia na czczo nie różniła się istotnie pomiędzy obydwoima ocenianymi grupami (p=0,621) (Tabela 14).

W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą osób z cukrzycą typu LADA nie zaobserwowano także istotnej różnicy pomiędzy wartościami glikemii mierzonej 2 godziny po posiłku (p=0,461) (Tabela 14).

5.3. Obecność ciał ketonowych w moczu

Tabela 15: Porównanie obecności ciał ketonowych w moczu w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
ciała ketonowe w moczu [n] ^a	55/63 (87%)	29/39 (74%)	0,11

Dane zostały przedstawione jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a

Nie stwierdzono istotnej różnicy statystycznej w zakresie częstości pojawiania się przy rozpoznaniu ciał ketonowych w moczu w obu porównywanych grupach pacjentów 87% vs 74% (p=0,11) (Tabela 15).

5.4. Peptyd C

Tabela 16: Porównanie wartości peptydu C w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
peptyd C [ng/ml] ^b	0,81 (0,57-1,02)	0,87 (0,64-1,20)	0,089

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Stężenie peptydu C w surowicy na czczo mieściło się w pobliżu dolnej granicy wartości prawidłowych w obu ocenianych grupach i nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy obydwooma ocenianymi grupami ($p=0,089$) (Tabela 16).

5.5. Parametry reakcji zapalnej

Tabela 17: Porównanie wartości białka C-reaktywnego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
hsCRP [mg/l] ^b	0,70 (0,42-2,15)	0,89 (0,51-2,70)	0,242

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Nie stwierdzono istotnych różnic wartości hsCRP pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą typu 1 a chorymi z cukrzycą typu LADA ($p=0,242$) (Tabela 17).

5.6. Parametry gospodarki lipidowej

Tabela 18: Porównanie wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
cholesterol całkowity [mg/dl] ^b	149 (122-174)	197 (176-220)	<0,0001
cholesterol frakcji HDL [mg/dl] ^c	47±11	50±12	0,135
cholesterol frakcji LDL [mg/dl] ^b	94 (71-115)	130 (108-143)	<0,0001
triglicerydy [mg/dl] ^b	96 (69-120)	108 (81-133)	0,094

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b lub średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe)^c.

Wartości cholesterolu całkowitego w surowicy w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 były znacząco niższe niż u pacjentów z cukrzycą typu LADA ($p < 0,0001$) (Tabela 18).

Pacjenci z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA charakteryzowali się także istotnie niższymi stężeniami cholesterolu frakcji LDL ($p < 0,0001$) (Tabela 18).

Z kolei nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy stężeniem cholesterolu frakcji HDL pomiędzy obiema ocenianymi grupami pacjentów ($p = 0,135$) (Tabela 18). Nie stwierdzono również istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie stężenia triglicerydów ($p = 0,094$) (Tabela 18).

5.7. Pozostałe parametry laboratoryjne

Tabela 19: Porównanie pozostałych parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
TSH [uIU/ml] ^b	1,395 (0,998-2,260)	1,460 (0,908-2,650)	0,903
hemoglobina (Hb) [g/dl] ^b	15,4 (14,1-16,3)	14,0 (13,4-15,2)	0,00078
kreatynina [mg/dl] ^b	0,89 (0,75-0,99)	0,79 (0,66-0,91)	0,017
AlAT [U/l] ^b	17 (14-24)	19 (14-25)	0,509
AspAT [U/l] ^b	18 (15-22)	17 (15-23)	0,843

Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Stężenie TSH w surowicy mieściło się w granicach wartości prawidłowych i nie różniło się istotnie pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą typu 1 i grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA ($p=0,903$) (Tabela 19).

Stężenie hemoglobiny było istotnie wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 ($p=0,00078$) (Tabela 19).

Stwierdzono u nich również wyższe stężenia kreatyniny w surowicy ($p=0,017$) (Tabela 19).

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości AlAT ($p=0,509$) i AspAT ($p=0,843$) (Tabela 19).

6. Autoprzeciwciała

Tabela 20: Porównanie wartości autoprzeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=67	Cukrzyca typu LADA n=42	p
<u>Autoprzeciwciała</u>			
GADA [U/ml] ^b	207,18 (34,10- 387,80)	256,45 (29,36- 533,53)	0,626
ICA [j. JDF] ^b	80 (20-160)	40 (0-80)	0,00597
IA-2A [U/ml] ^b	97,27 (14,80- 1698,90)	14,21 (8,28-34,42)	0,0002

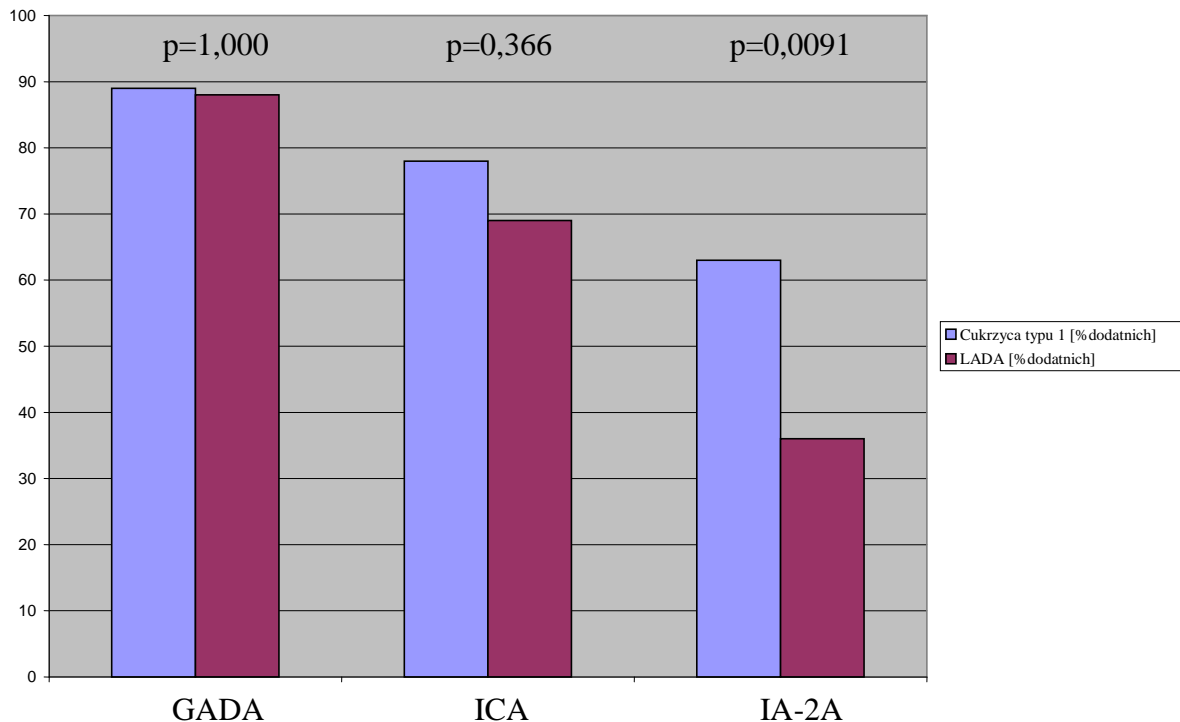
Dane zostały przedstawione jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy)^b

Tabela 21: Porównanie częstości występowania poszczególnych przeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.

Oceniana zmienna	Cukrzyca typu 1 n=63	Cukrzyca typu LADA n=42	p
GADA [n] ^a	56 (89%)	37 (88%)	1,000
ICA [n] ^a	49 (78%)	29 (69%)	0,366
IA-2A [n] ^a	40 (63%)	15 (36%)	0,0091

Dane zostały przedstawione jako liczebność (procent z całości podgrupy)^a

Rycina 1: Porównanie częstości występowania poszczególnych przeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.



Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wartości przeciwciał anty-GAD w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA ($p=0,626$) (Tabela 20). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania GADA pomiędzy ocenianymi grupami ($p=1,000$) (Tabela 21, Rycina 1).

Miano ICA było istotnie wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA ($p=0,00597$) (Tabela 20). Natomiast nie zanotowano różnic dotyczących częstości ich występowania ($p=0,366$) (Tabela 21, Rycina 1).

Wartości przeciwciał anty-IA-2 były istotnie wyższe wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA ($p=0,0002$) (Tabela 20). Również w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1, w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA, istotnie częściej występowały przeciwciała anty-IA-2 ($p=0,0091$) (Tabela 21, Rycina 1).

7. Zależności pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi

7.1. Zależność pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w całej badanej grupie

Tabela 22: Zależność pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznana pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznana pomiędzy 35 a 60 rokiem życia)

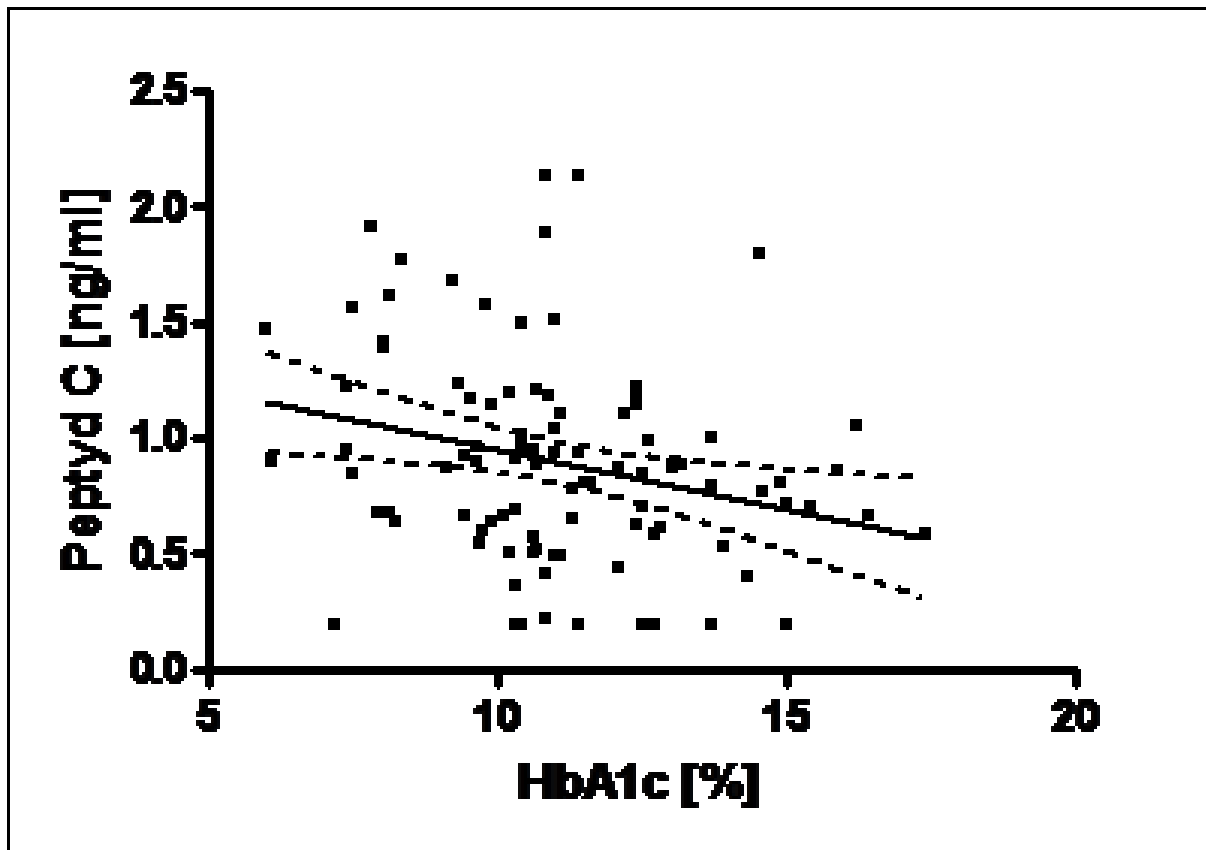
Oceniana zmienna	współczynnik korelacji (r)	p
BMI [kg/m ²]	-0,1037	0,310
peptyd C [ng/ml]	-0,2668	0,009
hsCRP [mg/l]	-0,1366	0,202
cholesterol całkowity [mg/dl]	0,0940	0,387
cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	-0,1900	0,071
cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	0,0821	0,437
triglicerydy [mg/dl]	0,2353	0,025

W obydwu łącznie ocenianych grupach pacjentów zaobserwowano, że wartość glikowanej hemoglobiny jest negatywnie zależna od wartości peptydu C w surowicy ($r=-0,2668$; $p=0,009$) (Tabela 22, Rycina 2). Ponadto stwierdzono występowanie dodatniej korelacji pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem triglicerydów w surowicy ($r=0,2353$; $p=0,025$) (Tabela 22, Rycina 3).

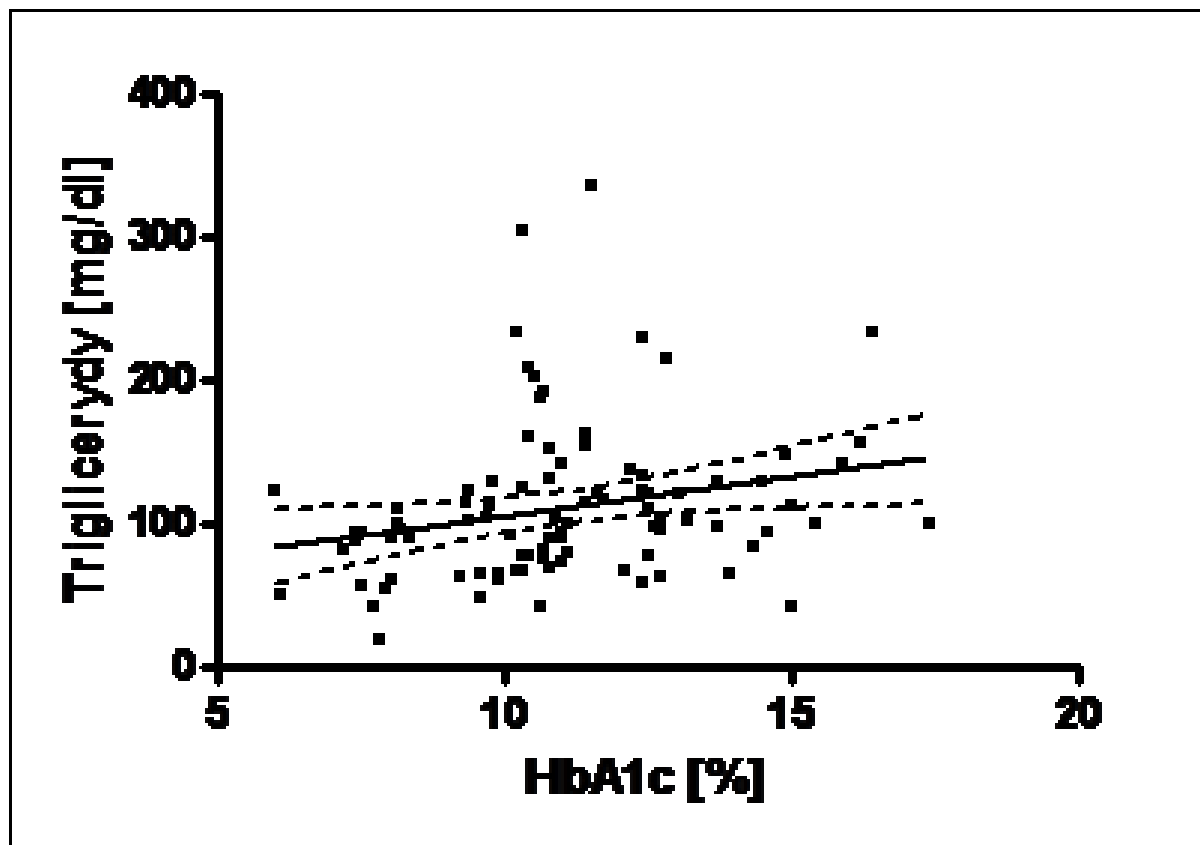
Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wskaźnikiem masy ciała ($r=-0,1037$; $p=0,310$) (Tabela 22). Ponadto nie zanotowano zależności pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem białka C-reaktywnego

($r=-0,1366$; $p=0,202$), cholesterolu całkowitego ($r=0,0940$; $p=0,387$), cholesterolu frakcji HDL ($r=-0,1900$; $p=0,071$), cholesterolu frakcji LDL ($r=0,0821$; $p=0,437$) w całej badanej grupie pacjentów tj. osób z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i chorych z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia (Tabela 22).

Rycina 2: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem peptydu C w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia)



Rycina 3: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem triglicerydów w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia)



7.2. Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia

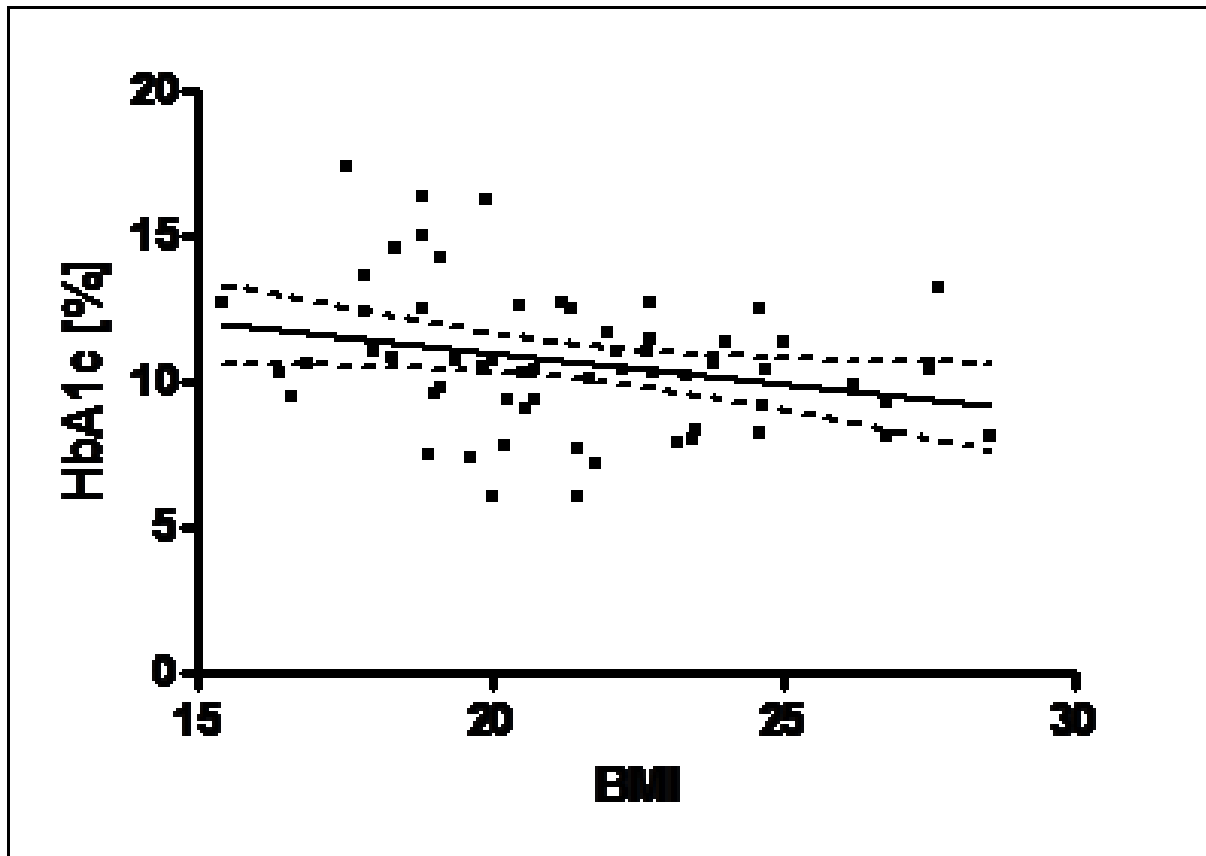
Tabela 23: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia

Oceniana zmienna	współczynnik korelacji (r)	p
BMI [kg/m ²]	-0,2781	0,030
peptyd C [ng/ml]	-0,3872	0,003
hsCRP [mg/l]	-0,3035	0,024
cholesterol całkowity [mg/dl]	-0,0551	0,684
cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	-0,2193	0,108
cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	-0,0921	0,500
triglicerydy [mg/dl]	0,2265	0,090

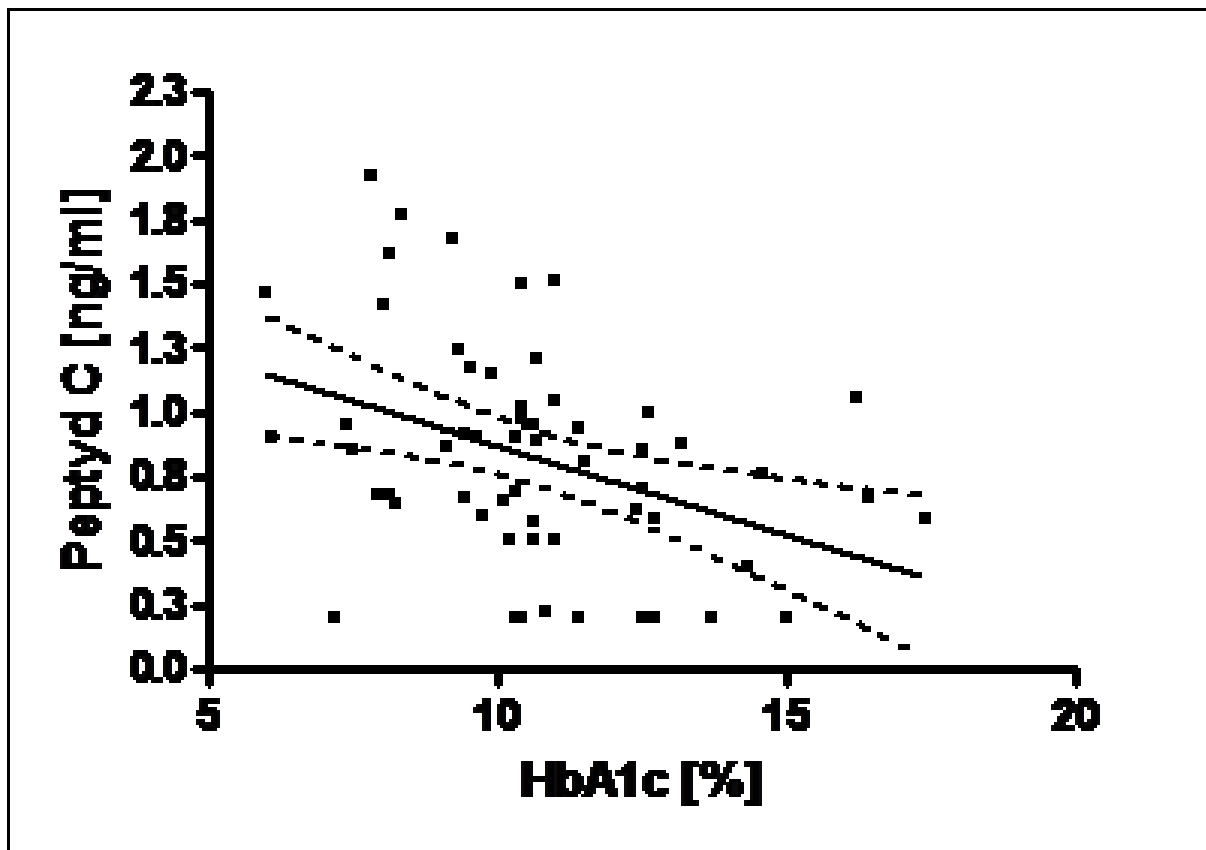
Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wskaźnikiem masy ciała ($r=-0,2781$; $p=0,030$) (Tabela 23, Rycina 4), stężeniem peptydu C ($r=-0,3872$; $p=0,003$) (Tabela 23, Rycina 5), białka C-reaktywnego ($r=-0,3035$; $p=0,024$) (Tabela 23).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem cholesterolu całkowitego ($r=-0,0551$; $p=0,684$), cholesterolu frakcji HDL ($r=-0,2193$; $p=0,500$), cholesterolu frakcji LDL ($r=-0,0921$; $p=0,500$), triglicerydów ($r=0,2265$; $p=0,090$) w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia (Tabela 23).

Rycina 4: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny i wskaźnikiem masy ciała w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia



Rycina 5: Zależność pomiędzy stężeniem peptydu C a wartością glikowanej hemoglobiny w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia



7.3. Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia

Tabela 24: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia

Oceniana zmienna	współczynnik korelacji (r)	p
BMI [kg/m ²]	0,0779	0,647
peptyd C [ng/ml]	-0,2100	0,212
hsCRP [mg/l]	0,0016	0,993
cholesterol całkowity [mg/dl]	0,2357	0,210
cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	-0,1929	0,260
cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	0,1413	0,411
triglicerydy [mg/dl]	0,2084	0,237

Nie stwierdzono zależności pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wskaźnikiem masy ciała ($r=0,0779$; $p=0,647$), stężeniem peptydu C ($r=-0,2100$; $p=0,212$), białka C-reaktywnego ($r=0,0016$; $p=0,993$), cholesterolu całkowitego ($r=0,2357$; $p=0,210$), cholesterolu frakcji HDL ($r=-0,1929$; $p=0,260$), cholesterolu frakcji LDL ($r=0,1413$; $p=0,411$), triglicerydów ($r=0,2084$; $p=0,237$) w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia (Tabela 24).

Dyskusja

W literaturze podawane są różne definicje cukrzycy typu LADA. Dlatego też porównanie pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA bywa problematyczne (9). Hosszúfalusi i wsp. cukrzyce typu LADA rozpoznawali w sytuacji gdy początek choroby miał miejsce powyżej 35 roku życia, wykryto obecność jakiegokolwiek przeciwciała przeciwko antygenom wysp trzustkowych (tj. ICA, GADA, IA-2A) oraz leczenie insuliną nie było konieczne przez pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania choroby (84). Z kolei Rosário i wsp. w grupie pacjentów powyżej 35 roku życia wyodrębnili pacjentów z cukrzycą typu LADA na podstawie braku konieczności leczenia insuliną przez przynajmniej rok od momentu rozpoznania, przy obecności dodatniego wyniku przeciwciał anti-GAD (85). Stosowanie niejednorodnych kryteriów diagnostycznych dotyczących włączania pacjentów do przeprowadzanych badań mogły być prawdopodobnie przyczyną rozbieżności w uzyskiwanych wynikach.

W badaniach własnych, w których kryteria rozpoznania cukrzycy typu LADA opierały się na rozpoznaniu choroby u osób w wieku 35 lat lub później, o BMI niższym aniżeli 30 kg/m^2 oraz obecności przynajmniej jednego z oznaczanych przeciwciał, czyli GADA, ICA lub IA-2A, wykazano różnice w wartościach BMI pomiędzy grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA a cukrzycą typu 1. Spostrzeżenia te są zgodne z obserwacją Rosario i wsp (85). Nie zaobserwowano natomiast podobnej zależności w grupie pacjentów ocenianych w badaniu Hosszúfalusi i wsp (84). Z doniesień w literaturze wynika, że BMI w grupie osób z cukrzycą typu LADA może być podwyższone ($>25 \text{ kg/m}^2$), a cukrzyca typu LADA może być obecna także przy występowaniu otyłości (37). Uważa się jednak, że pacjenci z cukrzycą typu LADA są szczuplejsi od pacjentów z typem 2 schorzenia (86, 87). Wskazuje się również, że częstość występowania składowych zespołu metabolicznego wśród pacjentów z cukrzycą typu LADA może częściowo wynikać z ich wieku (86). Wydaje się, że zjawisko to może mieć miejsce zwłaszcza w momencie rozpoznania choroby, przed rozpoczęciem insulinoterapii. Prawdopodobnie analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku osób z typem 1 cukrzycy rozpoznany między 18 a 25 rokiem życia a pacjentami z cukrzycą typu LADA, która zdiagnozowana była zdecydowanie później, bo pomiędzy 35 a 60 rokiem życia. Ponadto rozpoznanie cukrzycy typu 1 wiąże się często z odwodnieniem i kwasicą ketonową (88). Dlatego też, w momencie rozpoznania choroby u tych osób, może być obserwowany większy niż w cukrzycy typu LADA spadek masy ciała

(37). Wnioskować więc można, że w badaniach własnych różnica w zakresie wartości BMI pomiędzy ocenianymi grupami wynika z większego stopnia zaburzeń metabolicznych u młodych osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w stosunku do chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu LADA. Wiadomo bowiem, że im młodszy wiek tym częściej i intensywniej występują objawy kliniczne choroby. Natomiast w starszej wiekowo grupie pacjentów ich obecność może być wyraźnie mniej nasiloną. Potwierdza to obserwacja o słabo wyrażonym zazwyczaj początku cukrzycy typu LADA (88).

W badaniu UKPDS z kolei wykazano, że w grupie pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko IA-2 wartości BMI były istotnie niższe aniżeli u osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2 i z ujemnym wynikiem tych przeciwciał (89). W badaniu własnym stwierdzono częstsze występowanie tych przeciwciał w grupie pacjentów z typem 1 schorzenia, a więc wskaźnik masy ciała niższy w tej grupie niż w cukrzycy typu LADA może wynikać z różnicy w obecności przeciwciał przeciwko fosfatazie tyrozynowej.

W badaniu Bodalskiej-Lipińskiej i wsp. oceniającym insulinowrażliwość i insulinosekrecję oraz częstość występowania klinicznych wykładników insulinooporności u pacjentów z cukrzycą typu LADA, stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem peptydu C a masą ciała, BMI i obwodem talii (68). Wyniki badań własnych wykazały także istnienie znamiennych różnic w zakresie obwodu talii, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, pomiędzy grupą osób z cukrzycą typu 1 a pacjentami z cukrzycą typu LADA. Można więc sugerować, iż odmienności te wynikają z różnicy wieku pomiędzy obu badanymi grupami. Wiadomo również, że wraz z wiekiem przyrost masy ciała jest powszechnym zjawiskiem zwiększając tym samym prawdopodobieństwo cukrzycy (90).

Z kolei za pewnym podobieństwem cukrzycy typu LADA do cukrzycy typu 2 mogą przemawiać obserwowane w badaniach własnych większego stopnia zaburzenia lipidowe w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA aniżeli u osób z cukrzycą typu 1. Hosszúfalusi i wsp. nie stwierdza jednak znaczących różnic pomiędzy stężeniami cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów w porównywanych grupach pacjentów (84). W przeciwieństwie do ich obserwacji Rosário i wsp. stwierdzili istotnie wyższe stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL w grupie pacjentów z LADA (85). Natomiast Tuomi i wsp., oceniając pacjentów z cukrzycą typu 2 z obecnością i brakiem obecności GADA wykazali, że wartości cholesterolu całkowitego były podobne w obu porównywanych grupach. Jednakże grupa z dodatnim wynikiem GADA miała istotnie statystycznie niższe wartości triglicerydów w surowicy (91). W badaniu własnym nie wykazano znamiennej różnicy w zakresie stężeń triglicerydów w obu ocenianych grupach. Zaobserwowano jednak

tendencję do ich wyższych wartości w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA. Powszechnie wiadomo, że podwyższone wartości triglicerydów związane są ze zjawiskiem insulinooporności (92) narastającym z wiekiem i w miarę wzrostu masy ciała (93). Tak więc wyniki uzyskane w badaniach własnych mogą sugerować występowanie mniejszej wrażliwości tkanek na działanie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu LADA, aniżeli u osób z cukrzycą typu 1.

W badaniach własnych nie zauważono zależności pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem triglicerydów w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia, ani też w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia. Zależność tę stwierdzono tylko przy braku podziału na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu LADA, a więc przy większej grupie chorych.

Częstsze występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego w momencie rozpoznania choroby u osób z cukrzycą typu LADA niż u młodszych pacjentów wynikać może z różnicy wieku, a nie odrębności procesu chorobowego. Podobnie jak w badaniach własnych, także Rosário i wsp. notowali częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą typu LADA (85). Natomiast Hossúfalusi i wsp. w podobnych grupach osób nie wykazali w tym zakresie istotnej różnicy. Stwierdzili natomiast rzadsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA oraz z typem 1 schorzenia w porównaniu z osobami z cukrzycą typu 2 (84).

W badaniu przeprowadzonym przez Tuomi i wsp., oceniającym pacjentów z cukrzycą typu 2 z obecnością lub brakiem obecności GADA wykazano, że osoby z dodatnim wynikiem przeciwciał miały niższe wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego (91). W badaniach własnych nie zanotowano podobnej różnicy pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w obu ocenianych grupach. Zaobserwowano natomiast istotnie wyższe stężenia kreatyniny i hemoglobiny w grupie pacjentów z typem 1 choroby w porównaniu z osobami z cukrzycą typu LADA. Nie można wykluczyć, że przyczyniły się do tych zjawisk silniej wyrażone zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej przy rozpoznaniu choroby w grupie młodszej wiekowo. Ponieważ grupa pacjentów z typem 1 cukrzycy była zdecydowanie młodsza niż z cukrzycą typu LADA, można sugerować, że podwyższone u nich stężenia kreatyniny oraz hemoglobiny nie wynikają z obecności chorób przewlekłych.

Glikowana hemoglobina uznawana jest powszechnie za wskaźnik wyrównania metabolicznego cukrzycy (94). Może ona jednak ulegać wpływom różnego rodzaju hemoglobinopatii (95). Wyższe wartości hemoglobiny glikowanej obserwuje się na przykład

wśród pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza (96). Podobnie zawyżone wartości HbA1c notuje się u pacjentów z czerwieńcą. Uważa się również, iż hipertriglicydemia może być przyczyną zawyżonych wyników wartości HbA1c (97). Z kolei zmniejszone wartości glikowanej hemoglobiny obserwuje się w przypadku niedokrwistości hemolitycznych oraz w następstwie ostrej i przewlekłej utraty krwi (96). W badaniu przeprowadzonym przez Hosszúfalusi i wsp. nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wartością HbA1c w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA (84). Sabbah i wsp. wykazali z kolei, że u dzieci wartość glikowanej hemoglobiny jest wyższa w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1 niż u osób dorosłych z tą postacią choroby (98).

Tuomi i wsp. zwracali uwagę na brak różnic w zakresie wartości HbA1c pomiędzy osobami z obecnością lub brakiem GADA (91). W badaniu UKPDS natomiast wykazano, że w grupie z dodatnim wynikiem IA-2A wartość glikowanej hemoglobiny była istotnie wyższa aniżeli u pacjentów, u których wynik IA-2A był ujemny (89).

W badaniu własnym stwierdzono wyższe wartości HbA1c u osób z cukrzycą typu LADA w porównaniu z grupą pacjentów z typem 1 choroby. Wyniki te wskazują na gorsze wyrównanie metaboliczne pacjentów z cukrzycą typu LADA w momencie rozpoznania choroby, co tym samym sugeruje długotrwały jej utajony przebieg. Należało się więc spodziewać również większej aktywności procesu zapalnego u pacjentów z cukrzycą typu LADA. Uważa się bowiem, że proces zapalny odgrywa istotną rolę w mechanizmie powstawania cukrzycy (99). Jednym z podstawowych markerów reakcji zapalnej jest białko C-reaktywne (100, 101). Jest ono zaliczane do tzw. białek ostrej fazy (102, 103) i najlepiej poznanych markerów zapalenia (104). Podwyższone wartości CRP mogą występować w różnych sytuacjach klinicznych (105). Stany zapalne, także te, u podłoża których leży proces autoimmunologiczny, wykazują związek ze stężeniem białka C-reaktywnego (106). Zauważono związek pomiędzy stężeniem CRP a rozwojem cukrzycy, zarówno cukrzycy typu 1 (100, 107), jak i typu 2 (104). W przeprowadzonych dotychczas obserwacjach notowano także zależność pomiędzy wartościami CRP a stopniem wyrównania metabolicznego cukrzycy (108). Podkreśla się również związek stężenia CRP z wykładnikami insulinooporności (109). W badaniach własnych nie wykazano jednak istotnych różnic pomiędzy stężeniem CRP pacjentów z typem 1 cukrzycy a jego wartością u pacjentów z cukrzycą typu LADA, pomimo, że wartości HbA1c były wyższe w tej drugiej grupie chorych.

W badaniach własnych stwierdzono istnienie ujemnej korelacji pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wskaźnikiem masy ciała, stężeniem peptydu C i białka C-

reaktywnego. Zależności takiej nie stwierdzono w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA. Uzyskane wyniki mogą świadczyć o różnej intensywności obu typów schorzenia. Mogą potwierdzać większe nasilenie zmian i gwałtowniej przebiegający proces zapalny towarzyszący rozwojowi schorzenia w grupie osób z typem 1 choroby w porównaniu z cukrzycą typu LADA.

Brophy i wsp. sugerowali, że dla odróżnienia klasycznej cukrzycy typu 1 od cukrzycy typu LADA użyteczne mogłyby być wartości ketonemii lub ketonurii (59). W badaniu Sabbah i wsp. porównującym pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 poniżej 20 roku życia (średnia wieku $9,5 \pm 4,7$ lat) i osoby dorosłe (średnia wieku $35,3 \pm 9,7$ lat) nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie braku lub obecności ketonurii w obu porównywanych grupach (98). Podobnie w badaniu własnym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania ketonurii w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu LADA.

Od dawna znany jest związek pomiędzy cukrzycą typu 1 a autoimmunologiczną chorobą tarczycy (110). Stężenia TSH w obu ocenianych grupach pacjentów były zbliżone i mieściły się w granicach wartości prawidłowych. Nie może to wykluczać ani potwierdzać wspólnego mechanizmu patogenetycznego obu chorób.

W badaniu UKPDS wykazano, że u pacjentów z dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko IA-2 wartości stężenia glukozy na czczo były istotnie wyższe aniżeli u chorych z ujemnym wynikiem IA-2A (89). Tuomi i wsp. nie wykazali natomiast w tym zakresie istotnej statystycznie różnicy w obu porównywanych grupach (91). Podobnie Rosário i wsp. nie stwierdzili różnicy w zakresie glikemii na czczo pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA (85). Również w badaniu własnym znamienych w tym zakresie różnic nie zaobserwowano.

Przyjmuje się powszechnie, że cukrzyca typu LADA jest następstwem wolno postępującej destrukcji komórek beta wysp trzustki, do której dochodzi na podłożu autoimmunologicznym. Chorzy z tą formą cukrzycy powinni mieć więc zazwyczaj w większym stopniu zachowaną funkcję komórek beta niż pacjenci z cukrzycą typu 1 (73). W badaniu Rosário i wsp. stężenie peptydu C było istotnie wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA niż w typie 1 cukrzycy (85). Z kolei Sabbah i wsp. nie wykazali istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniem peptydu C w grupie dzieci i pacjentów dorosłych (98). Podobnie w badaniach własnych nie zaobserwowano znamiennej różnicy w stężeniu peptydu C w surowicy w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu LADA. W badaniu własnym zanotowano jednak tendencję, chociaż nieistotną statystycznie,

do wyższego stężenia peptydu C w grupie osób z cukrzycą typu LADA. Tuomi i wsp. ujawnili z kolei, że pacjenci z dodatnim wynikiem przeciwciał mieli niższe wartości peptydu C na czczo w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono ich obecności (91). Można więc przypuszczać, iż peptyd C w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA przyjmuje wartości pośrednie pomiędzy osobami z typem 1 i 2 choroby. Uzyskane w badaniach własnych wyniki mogą więc sugerować, że w obydwu ocenianych grupach stopień destrukcji komórek beta wysp trzustki był podobny w momencie ujawnienia choroby, różna była jednak dynamika tego procesu w okresie poprzedzającym.

Dla cukrzycy typu 1 charakterystyczna jest obecność przeciwciał GADA, ICA, IA-2A, IAA i ZnT8A (14). Sugeruje się, że dla pacjentów z cukrzycą typu LADA przeciwciała IAA i IA-2A mają niewielką wartość diagnostyczną (111). Te sugestie częściowo potwierdzają wyniki własnych badań, w których wykazano, że IA-2A częściej występują w przypadku cukrzycy rozpoznanej pomiędzy 18 a 25 rokiem życia aniżeli pomiędzy 35 a 60 rokiem życia. Nie zaobserwowano natomiast różnicy w częstości występowania GADA i ICA w obu ocenianych grupach pacjentów. Być może w przyszłości oznaczenie ZnT8A wzbogaci i ułatwi diagnostykę różnicową cukrzycy.

Od lat trwają dyskusje, czy cukrzyca typu LADA stanowi odrębną jednostkę chorobową, czy należy ją traktować jako cukrzycę typu 1 (9, 112). Wiele wątpliwości w tym zakresie budzi fakt, że obecność tylko jednego przeciwciała jest częściej obserwowana wśród pacjentów z cukrzycą typu LADA (111). Lohmann i wsp. wskazują, że dodatni u nich wynik jednego tylko z przeciwciał pod względem klinicznym i metabolicznym bardziej przypomina typ 2 cukrzycy. Natomiast chorzy z obecnością wielu przeciwciał wykazują podobieństwo z pacjentami z typem 1 choroby (111).

Borg i wsp., na podstawie 12-letniej obserwacji oceniającej m.in. związek pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwwyspowych a funkcją komórek beta wykazali, że brak obecności GADA lub ICA, albo też niskie wartości IA-2A wskazują na utrzymywanie się funkcji komórek beta (113). W badaniach własnych obserwowano także niższe stężenie ICA i IA-2A w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA. Sugerować to może łagodniejszy przebieg cukrzycy typu LADA związany z wolniejszą destrukcją komórek beta. Tę sugestię potwierdzać może obserwowana tendencja do wyższych wartości peptydu C w grupie chorych z cukrzycą typu LADA niż u osób z typem 1 cukrzycy. W badaniach własnych nie stwierdzono ponadto różnicy w stężeniu GADA pomiędzy ocenianymi grupami. Obecność GADA wskazuje na zaangażowanie procesów autoimmunologicznych w rozwój choroby, a

tym samym na potrzebę zastosowania insulinoterapii od momentu rozpoznania cukrzycy LADA. Podobne sugestie płynęły też z badań innych autorów (17, 59).

Buzzetti i wsp. stwierdzili, że objawy cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym określanej m.in. cukrzycą typu LADA mogą być niejednoznaczne. Mogą w większym lub mniejszym stopniu przypominać cukrzycę typu 1 lub typ 2 schorzenia. Wykazali oni także, że w populacji pacjentów z cukrzycą o podłożu autoimmunologicznym, ujawniającej się u osób dorosłych jedna grupa chorych ma wysokie miano autoprzeciwciał a druga niskie. Zauważyli oni również, że u osób z wysokim mianem przeciwciał sam proces autoimmunologiczny może być odpowiedzialny za rozwój choroby. U pacjentów z niskim mianem autoprzeciwciał współistnieją natomiast cechy insulinooporności (114).

Lohmann i wsp. zaobserwowali, że IA-2A stwierdzane są rzadko u pacjentów z cukrzycą typu LADA. Jeżeli jednak ich wynik jest dodatni, to zazwyczaj są obecne również inne przeciwciała (111). W badaniach własnych zanotowano, że IA-2A istotnie częściej występują w grupie osób z cukrzycą typu 1 aniżeli w grupie osób kwalifikowanych jako cukrzyca typu LADA, ale jednak u części pacjentów są obecne.

Objawy podczas rozpoznania cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym mogą się różnić u poszczególnych pacjentów. Kliniczne podtypy cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym obrazujące gwałtowne lub powolne niszczenie komórek beta wysp trzustki, mogą więc być związane z obecnością różnych typów autoprzeciwciał (43). W badaniach własnych nie wykazano jednak istotnej statystycznej różnicy w występowaniu objawów (definiowanych jako obecność poliurii, polidypsji lub spadku masy ciała) w momencie rozpoznania choroby w przypadku obu typów schorzenia. Podobnie, w badaniach własnych nie zaobserwowano także znamienych różnic w zakresie obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy w obu ocenianych grupach pacjentów. Uzyskane wyniki mogą sugerować zatem istnienie patogenetycznych podobieństw w obydwu analizowanych postaciach cukrzycy.

W badaniach własnych wykazano ponadto, że osoby z cukrzycą typu LADA częściej palą lub paliły papierosy w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu 1. Trudno jest wyrokować czy nikotynizm ma związek z wystąpieniem cukrzycy, wiadomo jednak, że może być on odpowiedzialny za większego stopnia insulinooporność, a także może wtórnie zwiększać sekrecję insuliny (115).

Nie na wszystkie pytania związane z cukrzycą typu LADA udało się odpowiedzieć. Praca posiada bowiem pewne ograniczenia. Wymienić należy przede wszystkim brak oznaczeń peptydu C w surowicy po stymulacji glukagonem, a także oceny stopnia

insulinooporności w obu ocenianych grupach pacjentów. Nie było również technicznych i finansowych możliwości oznaczenia przeciwciał przeciwko transporterowi cynku 8 uznawanych dzisiaj za patognomiczne dla cukrzycy typu 1.

Podsumowanie

Uzyskane wyniki w badaniach własnych wskazują na autoimmunologiczne podłoże cukrzycy u obu ocenianych grup pacjentów. Natomiast różnice w zakresie parametrów antropometrycznych i klinicznych wydają się zależeć od wieku chorych. Wiadomo bowiem, że im starszy wiek tym większa tendencja do rozwoju cech zespołu metabolicznego (116).

Obie porównywane grupy pacjentów z cukrzycą oceniano w momencie zachorowania na cukrzycę. Dlatego też przedmiotem badań nie stały się podobieństwa i odrębności kliniczne dotyczące przebiegu choroby w późniejszym okresie. Wydaje się, że przeprowadzenie takiego porównania pozwoliłoby w przyszłości na lepsze zrozumienie patomechanizmów jednostki chorobowej złożonej z wielu podtypów a określanej wspólnym mianem cukrzycy. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują na niejednorodny przebieg choroby. Dlatego można zgodzić się, że klasyfikacja cukrzycy w najbliższych latach będzie wymagała wprowadzenia zmian. Podział na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 sprawdzał się na przestrzeni wielu lat. Jednak obecnie, z uwagi na zmianę warunków socjo-ekonomicznych społeczeństw i związaną z nimi modyfikację stylu życia ten podział cukrzycy staje się coraz bardziej problematyczny. Rolandsson i Palmer zaproponowali ostatnio, aby zrezygnować z nazwy LADA na rzecz określenia „cukrzyca autoimmunologiczna” (8). Do podobnych sugestii skłaniają wyniki własnych badań. Być może najbardziej racjonalny byłby podział na cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym i nieautoimmunologicznym. Zalety takiego rozwiązania wydają się potwierdzać wyniki badania TODAY (The Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth). Sugeruje się w nich, iż osoby otyłe z cukrzycą, z wykładnikami procesu autoimmunologicznego, pod względem fizjologicznym bardziej przypominają osoby z typem 1 choroby o prawidłowej masie ciała aniżeli osoby z typem 2 schorzenia i ujemnym wynikiem autoprzeciwciał (117). Może okazać się także, że zgodnie ze wspomnianymi wcześniej sugestiami Wilkina (12) cukrzyca typu 1 i typ 2 schorzenia uznane zostaną za tę samą jednostkę chorobową.

Rozwój nauki, a w tym także medycyny stwarza coraz większe możliwości diagnostyczne, a tym samym ułatwi najprawdopodobniej klasyfikację cukrzycy i wybór odpowiedniej terapii.

Wnioski

1. Różnice obserwowane w zakresie parametrów antropometrycznych i klinicznych dotyczące wartości BMI, obwodu talii oraz stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, a także obecności nadciśnienia tętniczego w momencie rozpoznania choroby wydają się wynikać z wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby.
2. Podobna częstość występowania przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego w obydwu badanych grupach sugeruje u nich autoimmunologiczne podłoże schorzenia.
3. Na podstawie uzyskanych wyników wyodrębnianie cukrzycy typu LADA jako niezależnej jednostki chorobowej wydaje się nie być uzasadnione. Stanowi ona bowiem najprawdopodobniej wariant cukrzycy typu 1.

Piśmiennictwo

1. Sieradzki J. Diabetologia-postępy 2011. *Medycyna Praktyczna*. 2011;240(2):14-24.
2. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Machnica Ł. Diabetes mellitus tpe 1, type 2 or type 1.5- dilemmas in making proper diagnosis. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2008;8(3):91-4.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
4. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(2):52-7.
5. Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(5):156-63.
6. Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):536-8.
7. Bobrek J, Małecki M. Cukrzyca typu LADA: wybrane aspekty patofizjologiczne i kliniczne. *Diabetologia praktyczna*. 2005(6):121-5.
8. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*. 2010;53(7):1250-3.
9. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. 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:S62-7.
10. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*. 2005;48(11):2195-9.
11. Wilkin TJ. Diabetes: 1 and 2, or one and the same? Progress with the accelerator hypothesis. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):23-32.

12. Wilkin TJ. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia*. 2007;50(8):1587-92.
13. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(7):914-22.
14. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635-44.
15. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67(11):376-87.
16. Achenbach P, Bonifacio E, Williams AJ, Ziegler AG, Gale EA, Bingley PJ. Autoantibodies to IA-2beta improve diabetes risk assessment in high-risk relatives. *Diabetologia*. 2008;51(3):488-92.
17. Kasuga A, Maruyama T, Nakamoto S, Ozawa Y, Suzuki Y, Saruta T. High-titer autoantibodies against glutamic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin requirement in adult diabetic patients. *J Autoimmun*. 1999;12(2):131-5.
18. Seissler J, Hatziagelaki E, Scherbaum WA. Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S304-16.
19. Seissler J, Scherbaum WA. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(2):133-7.
20. Hu YF, Zhang HL, Cai T, Harashima S, Notkins AL. The IA-2 interactome. *Diabetologia*. 2005;48(12):2576-81.
21. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RD. Autoantibodies in Type 1 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2005;354(1-2):35-40.
22. Scherbaum WA. Cytoplasmic islet cell antibodies (ICA): towards a molecular understanding of the autoantigens. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(1):15-8.
23. Hawa MI, Fava D, Medici F, Deng YJ, Notkins AL, De Mattia G, et al. Antibodies to IA-2 and GAD65 in type 1 and type 2 diabetes: isotype restriction and polyclonality. *Diabetes Care*. 2000;23(2):228-33.

24. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17040-5.
25. Chimienti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biometals*. 2005;18(4):313-7.
26. Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA, Yu L, Rewers M, Eisenbarth GS, et al. SLC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1150:256-9.
27. Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, Koczwara K, Krause S, Grallert H, et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia*. 2009;52(9):1881-8.
28. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S68-72.
29. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
30. Wegner O, Wyka K, Czerniawska E, Bodalski J, Młynarski W. Analiza tkankowo swoistej odpowiedzi humoralnej u chorych z cukrzycą idiopatyczną typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego*. 2008;14(1):19-22.
31. Kimpimaki T, Kupila A, Hamalainen AM, Kukko M, Kulmala P, Savola K, et al. The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4782-8.
32. Siewko K, Szelachowska M, Popławska-Kita A, Górka M, Kinalska I. Etiopatogeneza cukrzycy typu 1. Część II. *Przegląd Kardiometaboliczny*. 2007;2:259-66.

33. Jun HS, Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia*. 2001;44(3):271-85.
34. Hyponen E, Kenward MG, Virtanen SM, Piitulainen A, Virta-Autio P, Tuomilehto J, et al. Infant feeding, early weight gain, and risk of type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22(12):1961-5.
35. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987;30(3):132-43.
36. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S40-5.
37. Borodako A. LADA-cukrzyca autoimmunizacyjna o powolnym przebiegu. *Akademia Diabetologiczna*. 2008;1:12-4.
38. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999;42(12):1395-403.
39. Siewko K, Szelachowska M, Popławska-Kita A, Górska M, Kinalska I. Etiopatogeneza cukrzycy typu 1. Część I. *Przegląd Kardiologiczny*. 2007;2:158-62.
40. Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(10):1353-61.
41. Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 8:2-5.
42. Eisenbarth GS. Banting Lecture 2009: An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes*. 2010;59(4):759-74.
43. Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, et al. Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*. 1998;41(8):891-7.

44. Kucera P, Novakova D, Behanova M, Novak J, Tlaskalova-Hogenova H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol.* 2003;133(1):139-43.
45. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1181-5.
46. Szypowska A, Błazik M, Groele L, Pańkowska E. Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i celiakii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego.* 2008;14(4):221-4.
47. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2002 Jan;19(1):70-3.
48. Barova H, Perusicova J, Hill M, Sterzl I, Vondra K, Masek Z. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res.* 2004;53(3):279-86.
49. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res.* 2005;54(1):41-8.
50. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004;137(2):225-33.
51. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):2909-22.
52. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20.
53. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2983-92.

54. American Diabetes Association. Standards of medical care and diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34:S11-S61.
55. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna*. 2011;12:A1-A46.
56. Koblik T. Leczenie cukrzycy typu 1. *Przewodnik Lekarza*. 2003;6(2):24-9.
57. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care*. 1995;18(7):1050-64.
58. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care*. 2000;23(11):1707-8.
59. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2008;31(3):439-41.
60. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433-7.
61. Bandurska-Stankiewicz E, Praszkiwicz I, Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults- LADA diabetes. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna*. 2006;6(4):173-81.
62. Carlsson S, Midthjell K, Tesfamarian MY, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trondelag health study. *Diabetologia*. 2007;50(1):55-8.
63. 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;22 Suppl 2:B59-64.
64. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trondelag Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3040-5.

65. Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona V, et al. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia*. 2007;50(10):2052-60.
66. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trondelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):245-50.
67. 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;24(8):1460-7.
68. Bodalska-Lipińska J, Szadkowska A, Wyka K, Bodalski J. Insulinosekrecja i insulinooporność u pacjentów z cukrzycą typu LADA. *Przegląd Pediatryczny*. 2009;39(1):24-8.
69. Szlachowska M. Cukrzyca typu LADA- definicja, diagnostyka i leczenie. *Diabetologia Praktyczna*. 2008;9(3):145-51.
70. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):76-80.
71. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:374-7.
72. Groop L, Tuomi T, Rowley M, Zimmet P, Mackay IR. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)--more than a name. *Diabetologia*. 2006;49(9):1996-8.
73. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970-5.
74. Rosario PW, Reis JS, Borges MA, Amim R, Calsolari MR, Silva SC, et al. Extrapancreatic autoimmunity in patients with latent autoimmune diabetes of adults. *Diabetes Care*. 2005;28(2):496-7.

75. Szlachowska M, Barbara S. Zaburzenia immunologiczne w cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna*. 2004;5(6):355-63.
76. Leslie RD, 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):1654-9.
77. Szlachowska M. LADA-późno ujawniająca się cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym u osób dorosłych. *Endokrynologia Polska*. 2007;58(3):246-51.
78. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*. 1999;22(8):1347-53.
79. Baum P, Hermann W, Verlohren HJ, Wagner A, Lohmann T, Grahmann F. Diabetic neuropathy in patients with "latent autoimmune diabetes of the adults" (LADA) compared with patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Neurol*. 2003;250(6):682-7.
80. Radtke MA, Lund Nilsen TI, Midthjell K, Grill V. Urinary albumin excretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is more similar to type 2 than type 1 diabetes: results of the Nord-Trondelag Health Study 1995-1997. *Diabetes Metab*. 2009;35(4):273-9.
81. Szepietowska B, Szlachowska M, Kinalska I. Do latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) patients require insulin at diagnosis?: response to Pozzilli and Di Mario. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1662-3.
82. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. 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(5):622-6.
83. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, 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*. 1997;350(9087):1288-93.
84. Hosszufalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune

diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26(2):452-7.

85. Rosario PW, Reis JS, Amim R, Fagundes TA, Calsolari MR, Silva SC, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1803-4.

86. Seissler J. Latent (slowly progressing) autoimmune diabetes in adults. *Curr Diab Rep*. 2008;8(2):94-100.

87. Foltyn A. Cukrzyca typu LADA. *Diabetologia Praktyczna*. 2008;9(5):220-6.

88. Małecki M, Skupień J. Problemy diagnostyki różnicowej typów cukrzycy. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118 (7-8):435-40.

89. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, Bonifacio E, Locatelli M, Zimmet P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*. 2005;48(4):703-8.

90. Zatońska K, Waszkiewicz L, Bolanowski M. Samoocena stopnia otyłości kobiet i mężczyzn zamieszkałych na Dolnym Śląsku. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2006;2(1):12-7.

91. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150-7.

92. Uruska A, Araszkiewicz A. Insulinooporność w cukrzycy typu 1. *Pediatric Endocrinology, Diabetology and Metabolism*. 2009;15(2):119-23.

93. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, Paolisso G. Age-related insulin resistance: is it an obligatory finding? The lesson from healthy centenarians. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(1):19-26.

94. Kilpatrick ES, Rumley AG, Dominiczak MH, Small M. Glycated haemoglobin values: problems in assessing blood glucose control in diabetes mellitus. *BMJ*. 1994;309(6960):983-6.

95. Schnedl WJ, Krause R, Halwachs-Baumann G, Trinker M, Lipp RW, Krejs GJ. Evaluation of HbA1c determination methods in patients with hemoglobinopathies. *Diabetes Care*. 2000;23(3):339-44.
96. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J*. 2010;51(8):616-22.
97. Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA(1c) results. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(4):148-54.
98. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vahasalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1326-32.
99. Niedźwiecki P, Piłaciński S, Uruska A, Uruski P, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Wpływ wybranych markerów reakcji zapalnej na wystąpienie i czas trwania częściowej remisji cukrzycy typu 1. *Diabetologia Praktyczna*. 2010;11(3):94-100.
100. Chase HP, Cooper S, Osberg I, Stene LC, Barriga K, Norris J, et al. Elevated C-reactive protein levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(10):2569-73.
101. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.
102. Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Frohlich M, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med*. 2003;163(1):93-9.
103. Głowińska-Olszewska B, Urban M, Peczyńska J, Koput A. Białko hsCRP u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wiekii Rozwojowego*. 2007;13(2):79-84.
104. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182-9.
105. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.

106. Szalai AJ. C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Clin Dev Immunol.* 2004;11(3-4):221-6.
107. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The heterogeneity of diabetes: unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity? *Diabetes.* 2007;56(5):1189-97.
108. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3171-82.
109. Lu B, Yang Y, Yang Z, Feng X, Wang X, Zhang Z, et al. Insulin resistance in Chinese patients with type 2 diabetes is associated with C-reactive protein independent of abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:92.
110. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedus L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(2):245-51.
111. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, 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):1005-10.
112. Pettersen E, Skorpen F, Kvaloy K, Midthjell K, Grill V. 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):302-10.
113. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes.* 2002;51(6):1754-62.
114. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(4):932-8.

115. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):801-9.
116. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends.* 2010;4(5):204-12.
117. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, Copeland KC, Cuttler L, Kaufman F, et al. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1970-5.

Spis tabel

Tabela 1: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- dane kliniczne	21
Tabela 2: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- parametry laboratoryjne.....	22
Tabela 3: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- wartości autooprzeciwić.....	23
Tabela 4: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku od 18 do 25 lat- częstość występowania autooprzeciwić.....	23
Tabela 5: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- dane kliniczne	24
Tabela 6: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- parametry laboratoryjne	25
Tabela 7: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- wartości autooprzeciwić.....	26
Tabela 8: Charakterystyka pacjentów z cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat- częstość występowania autooprzeciwić	26
Tabela 9: Zestawienie płci i wieku zachorowania pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.....	30
Tabela 10: Porównanie wybranych danych klinicznych z badania podmiotowego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	31
Tabela 11: Porównanie wybranych parametrów antropometrycznych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	32

Tabela 12: Porównanie wartości ciśnienia tętniczego oraz obecności nadciśnienia tętniczego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	33
Tabela 13: Porównanie wartości hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	34
Tabela 14: Porównanie wartości glikemii na czczo i 2 godziny po posiłku w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	35
Tabela 15: Porównanie obecności ciał ketonowych w moczu w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	36
Tabela 16: Porównanie wartości peptydu C w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	36
Tabela 17: Porównanie wartości białka C-reaktywnego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	37
Tabela 18: Porównanie wartości cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL, cholesterolu LDL i triglicerydów w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	38
Tabela 19: Porównanie pozostałych parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	39
Tabela 20: Porównanie wartości autoprzeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	40

Tabela 21: Porównanie częstości występowania poszczególnych przeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.	40
Tabela 22: Zależność pomiędzy glikowaną hemoglobina a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia)	42
Tabela 23: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia	45
Tabela 24: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wybranymi parametrami laboratoryjnymi w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia.....	48

Spis rycin

- Rycina 1: Porównanie częstości występowania poszczególnych przeciwciał w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia a grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia. 41
- Rycina 2: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem peptydu C w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia) 43
- Rycina 3: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem triglicerydów w całej badanej grupie (pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia i pacjenci z cukrzycą typu LADA rozpoznaną pomiędzy 35 a 60 rokiem życia)..... 44
- Rycina 4: Zależność pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny i wskaźnikiem masy ciała w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia 46
- Rycina 5: Zależność pomiędzy stężeniem peptydu C a wartością glikowanej hemoglobiny w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną pomiędzy 18 a 25 rokiem życia 47

Streszczenie

Zwiększające się możliwości diagnostyczne wynikające z rozwoju wiedzy medycznej powodują, że klasyfikacja cukrzycy staje się coraz trudniejsza. W ostatnich latach prowadzono badania mające na celu ustalenie właściwej definicji i kryteriów rozpoznawania cukrzycy typu LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults).

Celem pracy było ustalenie podobieństw i różnic pomiędzy klasyczną cukrzycą typu 1 rozpoznawaną do 25 roku życia, a cukrzycą typu LADA ujawniającą się po 35 roku życia oraz potwierdzenie przydatności klinicznej rozpoznawania cukrzycy typu LADA.

Badaniem objęto 109 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2005-2011, w tym 67 osób (24 kobiety i 43 mężczyzn), z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 pomiędzy 18 a 25 rokiem życia oraz 42 nieotyłych pacjentów ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), w tym 22 kobiet i 20 mężczyzn z nowo rozpoznaną cukrzycą typu LADA w wieku od 35 do 60 lat z dodatnim wynikiem przynajmniej jednego z oznaczanych autoprzeciwciał, tj. GADA, ICA, IA-2A.

W charakterystyce klinicznej badanej grupy uwzględniano dane demograficzne (płeć, wiek zachorowania na cukrzycę), dane z badania podmiotowego (obecność jakichkolwiek objawów w momencie rozpoznania choroby, wywiad rodzinny, nikotynizm), parametry antropometryczne (masę ciała, BMI, obwód talii), wartości ciśnienia tętniczego, obecność nadciśnienia tętniczego, parametry laboratoryjne (HbA1c, glikemię na czczo i 2 godziny po posiłku, obecność ciał ketonowych w moczu, stężenie peptydu C, hsCRP, parametry gospodarki lipidowej, stężenie TSH, kreatyniny, ALAT, AspAT, parametry morfologii krwi obwodowej, przeciwciała anty-GAD, ICA, anty-IA-2).

Opracowanie statystyczne badanych zmiennych uzyskano wykorzystując test t-Studenta do oceny zmiennych nie powiązanych w skali interwałowej zgodnej z rozkładem normalnym, test U Manna-Whitney'a do oceny różnic pomiędzy grupami w zakresie danych nie powiązanych w skali interwałowej, które cechowały się brakiem normalności rozkładu, test Fishera do oceny istotności różnic statystycznych w zakresie skali nominalnej. Współczynnik korelacji liniowej Pearsona wyznaczano dla oceny zależności pomiędzy dwiema zmiennymi.

W wyniku przeprowadzonych analiz statystycznych uzyskano następujące wyniki.

Pacjenci z cukrzycą typu 1 mieli w porównaniu z pacjentami z cukrzycą typu LADA istotnie niższe wartości BMI: $21,4 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ vs $22,8 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$, $p=0,026$, a także istotnie niższe wartości obwodu talii, w grupie kobiet: $67 \pm 6 \text{ cm}$ vs $78 \pm 10 \text{ cm}$, $p=0,00015$ oraz w grupie mężczyzn: $80 \pm 8 \text{ cm}$ vs $88 \pm 8 \text{ cm}$, $p=0,001052$. Nadciśnienie tętnicze występowało istotnie częściej w grupie pacjentów z cukrzycą typu LADA w porównaniu z grupą osób z cukrzycą typu 1: 10% vs 0%, $p=0,0201$. W momencie rozpoznania choroby wartości glikowanej hemoglobiny były istotnie niższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA: $10,7 \pm 2,4 \%$ vs $11,7 \pm 2,1 \%$, $p=0,0406$.

Także wartości cholesterolu całkowitego w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 były istotnie niższe: 149 mg/dl (IQR: 122-174) vs 197 mg/dl (IQR: 176-220), $p < 0,0001$. Podobnie istotnie niższe w tej grupie chorych były stężenia cholesterolu frakcji LDL: 94 mg/dl (IQR: 71-115) vs 130 mg/dl (IQR: 108-143), $p < 0,0001$. Stężenie hemoglobiny było istotnie wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu LADA: 15,4 g/dl (IQR: 14,1-16,3) vs 14 g/dl (IQR: 13,4-15,2), $p=0,00078$. Wyższe były również stężenia kreatyniny: 0,89 mg/dl (IQR: 0,75-0,99) vs 0,79 mg/dl (IQR: 0,66-0,91), $p=0,017$. Miano ICA było istotnie wyższe w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 aniżeli LADA: 80 j. JDF (IQR: 20-160) vs 40 j. JDF (IQR: 0-80), $p=0,00597$. Także wartości przeciwciał anti-IA-2 były istotnie wyższe wśród pacjentów z cukrzycą typu 1: 97,27 U/ml (IQR: 14,80-1698,90) vs 14,21 U/ml (IQR: 8,28-34,42), $p=0,0002$. W grupie osób z typem 1 cukrzycy istotnie częściej występowały przeciwciała anti-IA-2 aniżeli w LADA: 63% vs 36%, $p=0,0091$. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania GADA pomiędzy ocenianymi grupami: 89% vs 88%, $p=1,000$ i ICA: 78% vs 69%, $p=0,366$.

W obydwu łącznie ocenianych grupach pacjentów zaobserwowano, że wartość glikowanej hemoglobiny jest negatywnie zależna od wartości peptydu C w surowicy: $r=-0,2668$; $p=0,009$. Stwierdzono także występowanie dodatniej korelacji pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a stężeniem triglicerydów w surowicy: $r=0,2353$; $p=0,025$.

W grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wartością glikowanej hemoglobiny a wskaźnikiem masy ciała: $r=-0,2781$; $p=0,030$, stężeniem peptydu C: $r=-0,3872$; $p=0,003$, białka C-reaktywnego: $r=-0,3035$; $p=0,024$. Takich zależności nie obserwowano w grupie pacjentów z LADA rozpoznaną między 35 a 60 rokiem życia.

Uzyskane wyniki potwierdzają istnienie pewnych odmienności pomiędzy cukrzycą typu 1 ujawniającą się między 18 a 25 rokiem życia a typem LADA schorzenia. Różnice obserwowane w zakresie parametrów antropometrycznych i klinicznych, w tym dotyczące

wartości BMI, obwodu talii oraz stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL, a także obecności nadciśnienia tętniczego w momencie rozpoznania choroby pomiędzy badanymi grupami wydają się wynikać z wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy cukrzycy. Podobna częstość występowania przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego w obydwu badanych grupach pacjentów wskazuje na występowanie u nich autoimmunologicznego podłoża schorzenia.

Na podstawie uzyskanych wyników wyodrębnianie cukrzycy typu LADA jako niezależnej jednostki chorobowej wydaje się nie być uzasadnione. Stanowi ona bowiem najprawdopodobniej wariant cukrzycy typu 1.

Type 1 diabetes mellitus and Latent Diabetes of Adults (LADA)- clinical similarities and distinctions

Summary

Expanding diagnostic capabilities resulting from development of medical knowledge make classification of diabetes more complicated. In recent years research was undertaken to establish an appropriate definition and criteria for identifying Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA).

The aim of this study was to determine similarities and distinctions between classical type 1 diabetes diagnosed before the age of 25 and LADA, occurring after 35, and to confirm the clinical usefulness of diagnosing LADA.

109 patients hospitalized in the Department of Internal Medicine and Diabetes of Karol Marcinkowski's University of Medical Sciences in Poznań, in the years 2005-2011, took part in the study. This included 67 individuals (24 women and 43 men) with newly diagnosed type 1 diabetes between the ages of 18 and 25 and 42 non-obese patients (BMI < 30 kg/m²), 22 women and 20 men between the ages of 35 to 60, with newly diagnosed LADA, and positive indication for at least one of the tested antibodies, namely GADA, ICA, and IA-2A.

For the clinical characteristic of the studied group the following was taken into account: demographics data (sex, age of diabetes onset), medical anamnesis (presence of any symptoms at the onset of the disease, family history, smoking), anthropometric parameters (weight, BMI, waist circumference), blood pressure, presence of hypertension, and laboratory parameters (HbA1c, fasting plasma glucose and 2 hours post-prandial glucose level, presence of ketone bodies in urine, C-peptide concentration, hsCRP, lipids parameters, concentration of TSH, creatinine, ALT, AST, blood morphology parameters, antibodies anti-GAD, ICA, and anti-IA-2).

The statistical analysis of the measured variables, for data that did not conform to the normal distribution, made use of the Student's t-test; Mann-Whitney U test was used to assess group differences for data that did not conform to the normal distribution; Fisher's test was used to evaluate existence of statistically significant differences based on the normal

distribution. Pearson's linear correlation coefficient was calculated to determine relationships between two variables.

The following results were obtained based on the performed statistical analysis.

Patients with type 1 diabetes compared to patients with LADA had statistically significant lower BMI: $21.4 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ vs. $22.8 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, $p=0.026$, and also significantly lower value of waist circumference, in the group of women: $67 \pm 6 \text{ cm}$ vs. $78 \pm 10 \text{ cm}$, $p=0.00015$ and in the group of men: $80 \pm 8 \text{ cm}$ vs. $88 \pm 8 \text{ cm}$, $p=0.001052$. Hypertension was significantly more frequently present among patients with LADA according to the group of patients with type 1 diabetes: 10% vs. 0%, $p=0.0201$. At the diagnosis of the disease, levels of glycated hemoglobin were significantly lower in the group of patients with type 1 diabetes compared to the group of patients with LADA: $10.7 \pm 2.4 \%$ vs. $11.7 \pm 2.1 \%$, $p=0.0406$.

Also the levels of total cholesterol were significantly lower in the group of patients with type 1 diabetes: 149 mg/dl (IQR: 122-174) vs. 197 mg/dl (IQR: 176-220), $p<0.0001$. Similarly significantly lower in this group of patients were LDL cholesterol concentrations: 94 mg/dl (IQR: 71-115) vs. 130 mg/dl (IQR: 108-143), $p<0.0001$. Concentration of hemoglobin was significantly higher in the group of patients with type 1 diabetes compared to the group of LADA patients: 15.4 g/dl (IQR: 14.1-16.3) vs. 14 g/dl (IQR: 13.4-15.2), $p=0.00078$. Higher were also concentrations of creatinine: 0.89 mg/dl (IQR: 0.75-0.99) vs. 0.79 mg/dl (IQR: 0.66-0.91), $p=0.017$. ICA titer was significantly higher in the group of patients with type 1 diabetes than in LADA: 80 j. JDF (IQR: 20-160) vs. 40 j. JDF (IQR: 0-80), $p=0.00597$. Also the levels of anti-IA-2 antibodies were significantly higher among patients with type 1 diabetes: 97.27 U/ml (IQR: 14.80-1698.90) vs. 14.21 U/ml (IQR: 8.28-34.42), $p=0.0002$. In the group of subjects with type 1 diabetes significantly more frequently anti-IA-2 antibodies were present than in LADA: 63% vs. 36%, $p=0.0091$. Statistically significant difference was not found in the frequency of GADA occurrence between assessed groups: 89% vs. 88%, $p=1.000$ and ICA: 78% vs. 69%, $p=0.366$.

It was observed in both groups of patients, assessed together, that the amount of glycated hemoglobin was negatively correlated to C-peptide level in serum: $r=-0.2668$; $p=0.009$. Also positive correlation was established between the level of glycated hemoglobin and the triglycerides concentration in serum: $r=0.2353$; $p=0.025$.

In the group of patients with type 1 diabetes negative correlation was found between the level of glycated hemoglobin and (i) BMI: $r=-0.2781$; $p=0.030$, (ii) C-peptide concentration: $r=-0.3872$; $p=0.003$, and (iii) C-reactive protein: $r=-0.3035$; $p=0.024$. These correlations were not observed in the group of patients with LADA diagnosed between 35 and 60 year of life.

The obtained results confirm the presence of some distinctions between type 1 diabetes appearing between the ages of 18 and 25 and LADA. Differences that are observed for anthropometric and clinical parameters, including BMI value, waist circumference, total cholesterol, LDL cholesterol and also presence of hypertension at the time of the diagnosis of the disease between the assessed groups seems to arise from the age at which the first symptoms of diabetes occurred. Similar frequency of occurrence of antibody against glutamic acid decarboxylase, in both studied groups, indicates the presence of an autoimmune cause of the disease in these individuals.

According to obtained results distinguishing LADA as a separate illness does not seem to be founded, as it is most likely a variant of type 1 diabetes.