

Diabetes mitt emellan typ 1 och 2

LADA – näst största diabetesgruppen där bästa behandling är osäker



ANNELI BJÖRKLUND, med dr, endokrinologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna
anneli.bjorklund@ki.se
VALDEMAR GRILL, professor, endokrinologisk avdelning, Universitetssjukhuset i Trondheim, Norge

SOFIA CARLSSON, med dr, epidemiolog, institutet för miljömedicin, Karolinska institutet, Stockholm
LEIF GROOP, professor, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Diabetes mellitus klassificeras i dag oftast som antingen typ 1 eller typ 2 [1]. En äldre klassificering skilde mellan insulinberoende och icke-insulinberoende diabetes. Klassificeringen ändrades i slutet av 1990-talet till huvudgrupperna typ 1- och typ 2-diabetes. Härigenom skulle diabetes klassificeras utifrån orsaker i stället för utifrån behandling.

Skiljelinjen mellan typ 1- och typ 2-diabetes

Skiljelinjen mellan typ 1- och typ 2-diabetes är tänkt att vara huvudsakligen autoimmuna orsaker för typ 1-diabetes och icke-autoimmuna orsaker för typ 2-diabetes. Bakgrunden till autoimmunitetskriteriet är att flera decenniers forskning klart visat att autoimmunitet riktad mot de insulinproducerande betacellerna kan leda till total förlust av betaceller och därigenom insulinberoende. Typ 1-diabetes innefattar därför dem som tidigare fick diagnosen insulinberoende diabetes.

Typ 2-diabetes karakteriseras av en kombination av insulinresistens och reducerad betacellsfunktion [2]. Reducerad betacellsfunktion gör att insulinfrisättningen inte är tillräcklig för att kompensera för insulinresistens. Välkända orsaker till insulinresistens är övervikt, låg fysisk aktivitet, låg födelsevikt och genetiska faktorer. Orsakerna till reducerad insulinfrisättning är mindre väl utredda. Genetiska faktorer är betydelsefulla liksom effekter av ålder och möjligen effekter av hyperglykemi och hyperlipidemi. Eftersom insulinfrisättningen trots allt är betydande vid typ 2-diabetes, åtminstone när sjukdomen upptäcks, finns inte ett akut behov av insulinbehandling. Typ 2-diabetes svarar därför i stort mot den tidigare benämningen icke-insulinberoende diabetes.

LADA och tilläggs-kriterier

Orsakerna till typ 2-diabetes innefattar alltså per definition inte autoimmunitet. Emellertid är det sedan mitten av 1980-talet känt att många patienter med nyupptäckt diabetes i vuxen ålder och utan behov av insulin (utifrån klinisk bedömning) har cirkulerande antikroppar mot betaceller av samma slag som de patienter som är insulinberoende från det att sjukdomen debuterat, dvs de med »klassisk« typ 1-diabetes [3, 4]. Förstnämnda typ av diabetes har kallats »latent autoimmune diabetes in the adult« (LADA). Även om benämningen LADA har ifrågasatts [5] – eftersom diabetes ju inte är latent när den faktiskt har diagnostiserats – har begreppet LADA levt vidare.

Tilläggs-kriterier för LADA har varit att diabetesdebuten sker efter 30–35 års ålder och att patienterna, utifrån klinisk bedömning, ska vara insulinberoende minst 6–12 månader efter diabetesdiagnosen. Den kliniska bedömningen kan dock variera

och därför är den angivna tidsperioden som diagnoskriterium under diskussion [5, 6].

Även om LADA-patienterna utifrån klinisk bedömning inte behöver insulinbehandling under lång tid efter diagnosen visar flera studier att patienterna som grupp utvecklar ett sådant behov efter kortare tid än patienter utan positivitet för antikroppar mot betacellsantigen, dvs patienter som definitionsmässigt har typ 2 diabetes [7, 8]. Detta förhållande talar starkt för betydelsen av autoimmun aktivitet för sjukdomsutvecklingen vid LADA.

Autoimmunitetens betydelse

En annan fråga är hur mycket autoimmunitet betyder för sjukdomsförloppet visavi andra faktorer och i vilken utsträckning betydelsen av autoimmunitet varierar från patient till patient. Den i dag mest kända och utnyttjade markören för autoimmunitet riktad mot betaceller är anti-GAD (glutaminsyradekarboxylas). I praktiken är förekomst av anti-GAD avgörande för att skilja LADA från typ 2-diabetes. Från klassisk typ 1-diabetes vet man att positivitet för anti-GAD visserligen förekommer hos 80–90 procent av nyupptäckta patienter men att graden av positivitet (antikroppstititer) inte är direkt korrelerad med sjukdomsaktiviteten, mätt som hur snabbt resterande insulinproduktion försvinner hos enskilda patienter [9].

Det faktum att upp till 4 procent av vuxna personer utan diabetes uppvisar positivitet för anti-GAD [10] talar för att denna autoimmuna markör inte nödvändigtvis visar på en betydande skada på betacellerna som orsakas av autoimmunitet. Prospektiva studier som registrerar det kliniska förloppet hos personer med antikroppspositivitet men utan diabetes behövs för att ytterligare klargöra relationen mellan anti-GAD och kliniskt betydelsefull påverkan på betacellerna.

LADA mer lik typ 2-diabetes

LADA ska utifrån gällande autoimmunitetskriterier klassificeras som typ 1-diabetes. Det har dock visat sig att när det gäller fenotyp liknar LADA-patienterna typ 2-diabetespatienterna [6, 11]. I en populationsbaserad epidemiologisk studie i Nord-Trøndelag [11] fann vi att patienter med LADA i betydande grad var överviktiga och att en majoritet uppfyllde kriterierna på metabola syndromet.

Övervikt, låg fysisk aktivitet och ökande ålder är välkända och viktiga riskfaktorer för typ 2-diabetes. Vi fann att dessa faktorer är associerade med lika stor risk för LADA som för typ 2-diabetes. Däremot var de nämnda riskfaktorerna inte associ-

SAMMANFATTAT

Patienter med sk latent autoimmune diabetes in the adult (LADA) är den näst största gruppen av diabetespatienter i Sverige men samtidigt den minst undersökta och den där vi vet minst om vad som är bästa behandling.

Vi presenterar kunskapsläget i stort kring LADA och pekar på behovet av kliniska studier för att komma fram till optimal behandling av denna stora grupp av patienter.

TABELL I. Schematisk framställning av fenotypiska och genetiska parametrar vid LADA, klassisk typ 1-diabetes och typ 2-diabetes.¹

Parameter	LADA	Klassisk typ 1-diabetes	Typ 2-diabetes
Metabolt syndrom	++	+	+++
Anti-GAD	Alltid	+++	Aldrig
Tidig utveckling av insulinberoende	++	Alltid	+
Insulinresistens som riskfaktor	++	+	+++
Mikroalbuminuri	++	+	++
Ärftlighet som riskfaktor	+++	++	+++
HLA-riskgener (överrepresentation)	++	+++	Ingen överrepresentation
Gener associerade med typ 2-diabetes	Förekommer	Nej	Ja

¹ För graderad förekomst används en femgradig skala från »aldrig« till + till ++ till +++ till »alltid«.

erade med ökad risk för att utveckla klassisk typ 1-diabetes. När det gäller senkomplikationer talade data från samma epidemiologiska studie för att utsöndring av albumin i urin följer samma mönster för LADA som för typ 2-diabetes [12]. De fenotypiska likheterna med typ 2-diabetes bidrar till att man, enligt vår mening, bör särskilja LADA-patienter från patienter med klassisk typ 1-diabetes.

Fenotypisk och genetisk mix av typ 1- och typ 2-diabetes

Nya data visar att diabetes hos nära släktingar är associerad med flerfaldigt ökad risk för utveckling av LADA, precis som typ 2- och typ 1-diabetes [13]. När det gäller det genetiska orsaksmönstret för LADA har man tidigare funnit association med några av de HLA-haplotyper som är kopplade till autoimmunitet vid klassisk typ 1-diabetes [6] och reducerad association med protektiva HLA-haplotyper [14]. Helt nyligen har det emellertid visats association med TCF7L2, en gen som är kopplad till betydligt ökad risk för typ 2-diabetes men inte till risk för klassisk typ 1-diabetes [15].

Fenotypiska och genetiska förhållanden vid LADA och klassisk typ 1- och typ 2-diabetes sammanfattas i Tabell I. Det finns alltså starka hållpunkter för att LADA verkligen är både en fenotypisk och genetisk »mix« av klassisk typ 1- och av typ 2-diabetes. Detta kan möjligen försvara den av andra föreslagna benämningen »typ 1,5-diabetes«. Det återstår dock mycket att klarlägga när det gäller riskfaktorer och utveckling av diabetes-sjukdomen hos LADA-patienter.

Frågan om tidig eller senare insulinbehandling

Kliniskt viktigast är att klarlägga om optimal behandling vid LADA skiljer sig från den vid typ 2-diabetes. Särskilt betydelsefullt är att om möjligt finna en behandling som kan förebygga eller fördröja nedgången i patienternas insulinfrisättning, en nedgång som i tidigare studier visats ske snabbare vid LADA än vid typ-2 diabetes [7, 8]. Eftersom de flesta personer som nu får diagnosen LADA är överviktiga och därigenom insulinresistenta är det motiverat med livsstilsförändringar och behandling med farmaka som ökar känsligheten för insulin, i första hand metformin. En sådan rekommendation förefaller okontroversiell.

Kontroversiell är däremot frågan om huruvida insulinbehandling ska startas utifrån samma kliniska bedömning som gäller för typ 2-diabetes eller om den ska påbörjas tidigare vid LADA. För klassisk typ 1-diabetes har man visat att intensiv in-

»Låt oss understryka att det här rör sig om en mycket stor patientgrupp som i olika epidemiologiska studier utgör ca 10 procent av patienter med diabetes ...«

sulinbehandling bevarar resterande insulinproduktion bättre än konventionell sådan [16]. När det gäller LADA jämförde en japansk studie behandling med sulfonylurea (glibenklamid) med insulinbehandling [17]. Insulinbehandling påbörjades när patienterna ännu inte var kliniskt i behov av insulin. Man fann att egen insulinproduktion bevarades längre efter insulinbehandling än efter glibenklamid. Ett teoretiskt underlag för den gynnsamma effekten av tidig insulinbehandling är att betacellerna genom att avlastas fungerar bättre och dessutom är mindre känsliga för autoimmun aktivitet och/eller ger upphov till mindre aktivitet. Emellertid var den japanska studien liten.

Gynnsamma resultat av insulinbehandling jämfört med sulfonylurea mätt som metabol kontroll (HbA_{1c}) kunde inte reproduceras i den stora engelska undersökningen UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) [18]. Kriterierna för god metabol kontroll var dock helt annorlunda (mindre strikta) i UKPDS än vad som är fallet i dag; vidare kunde man inte jämföra insulinfrisättning i de olika behandlingsgrupperna. Huruvida tidig insulinbehandling hos LADA-patienter är bättre än tablettbehandling, som ökar insulinfrisättningen, är än så länge oklart.

Konklusion

Låt oss understryka att det här rör sig om en mycket stor patientgrupp som i olika epidemiologiska studier utgör ca 10 procent av patienter med diabetes [6, 8, 11]. LADA-patienter är alltså fler till antalet än patienter med klassisk typ 1-diabetes, och LADA är därför den vanligaste diabetesformen näst efter typ 2-diabetes i Sverige och många andra länder.

Att säkerställa optimal diabetesbehandling vid LADA är alltså betydelsefullt för väldigt många diabetespatienter. Det är därför angeläget att starta en större klinisk studie där insulinalternativet jämförs med dagens bästa möjliga behandling med insulinfrisättande farmaka. Planläggning för en sådan multicenterstudie i Sverige och Norge pågår för närvarande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: Department of Non-communicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
2. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
3. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237-41.
4. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR.

- Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-62.
5. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*. 2005;48:2195-9.
 6. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48:2206-12.
 7. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Lernmark Å, Fernlund P, Sundkvist G, Hagopian WA. Glutamate decarboxylase antibody levels predict rate of beta-cell decline in adult-onset diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;27:133-40.
 8. 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.
 9. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:3-14.
 10. 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;48:150-7.
 11. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetologia*. 2007;50:55-8.
 12. Radtke M, Lund Nilssen TI, Midthjell K, Grill V. Close similarities in urinary albumin excretion between type 2 diabetes and LADA versus type 1 diabetes – results from the Nord-Trøndelag Health Study 1995-97 (HUNT2). *Diabetologia*. 2007;50:Suppl 1, S158-59 (abstract).
 13. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult (LADA). Results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3040-5.
 14. Stenström G, Berger B, Borg H, Fernlund P, Dorman S, Sundkvist G. HLA-DQ genotypes in classic type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in the Adult. *Am J Epidemiology*. 2002;156:787-96.
 15. Cervin C, Lyssenko V, Lindholm E, Bakhtadze E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between LADA, Type 1 and Type 2 diabetes. *Diabetes*. In press 2008.
 16. The DCCT Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complication trial. *Ann Int Med*. 1998;128:517-23.
 17. 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*. 45:622-6; 1996.
 18. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005;48:695-702.

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se