

Το C-πεπτιδίο στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA

Περίληψη

Ν. Δημητσοκόγλου
Α. Πούλου
Ε. Ψωμά-Τσίτρου
Κ. Σαμαρτζίδης

Τα περισσότερα προβλήματα στην ταξινόμηση και ταυτοποίηση των τύπων του διαβήτη προκαλούνται από την μη αναγνώριση του «τύπου 1,5» [Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης στους Ενήλικες, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)* ή Αυτοάνοσος Διαβήτης Τύπου 1 Βραδείας Εξέλιξης, *Slowly Progressive Autoimmune Type 1 Diabetes*]. Στη μελέτη ελέγχεται η αξία του προσδιορισμού του C-πεπτιδίου νηστείας του πλάσματος (C-p) στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA και στη διάκρισή του από τον τύπο 1 και τον τύπο 2, και προσδιορίζονται άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του. Με μέθοδο χημειοφωταύγειας μετρήθηκε το C-p σε 294 διαβητικούς οι οποίοι, με βάση τη μέχρι το χρόνο της μελέτης γνωστή κλινική πορεία τους, κρίθηκαν (μεταξύ 3009 συνολικά διαβητικών) χωρίς, κατά το δυνατόν, αμφιβολία ως τύπου LADA, και επιχειρήθηκε η αναδρομική ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA με βάση το C-p. Αντι-GAD αντισώματα δεν αναζητήθηκαν. Τα ευρήματα αντιπαραβάλλονται προς αντίστοιχα 750 διαβητικών τύπου 2 και 100 διαβητικών τύπου 1. Εφ' όσον η διάρκεια του διαβήτη ($\Delta\Delta$) είναι περίπου παρόμοια, η τιμή του C-p στους διαβητικούς τύπου LADA ($X \pm SD = 1,31 \pm 0,61$ ng/ml) είναι πολύ υψηλότερη απ' όση στους τύπου 1 και ταυτόχρονα πολύ χαμηλότερη απ' όση στους τύπους 2, έτσι ώστε να είναι δυνατή η διακριτή ταυτοποίηση των διαφόρων τύπων, με βάση αυτή και μόνο. Η $\Delta\Delta$ είναι ο κύριος παράγοντας, εκτός από τον τύπο του διαβήτη, που επηρεάζει την τιμή του C-p, και μάλιστα τόσο, ώστε διαβητικοί τύπου 2 με μεγάλη $\Delta\Delta$ να προσομοιάζουν με διαβητικούς τύπου LADA και διαβητικοί τύπου LADA με μεγάλη $\Delta\Delta$ να προσομοιάζουν με διαβητικούς τύπου 1. Συμπεραίνουμε ότι ο προσδιορισμός του C-p είναι χρήσιμος στη διακριτή ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA και στην ταξινόμηση των τύπων του διαβήτη γενικότερα, ειδικά σε οριακές και αμφιλεγόμενες περιπτώσεις, αρκεί να λαμβάνεται υπ' όψη η $\Delta\Delta$, εφ' όσον χρειάζεται. Εκτός από τις τιμές του C-p, ενδιάμεση θέση ανάμεσα στον τύπο 1 και τον τύπο 2 κατέχουν η σφοδρότητα κατά την εισβολή και οι τιμές της γλυκαιμίας κατά την αποκάλυψη του διαβήτη τύπου LADA, η αναλογία των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, καθώς και ο επιπολασμός της υπέρτασης. Αντίθετα, ο επιπολασμός των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη δε φαίνεται να είναι διαφορετικός στον τύπο LADA, απ' όση στον τύπο 2. Ο τύπος LADA καλύπτει μια σημαντική διακριτή αναλογία του διαβήτη (~10%), θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη και να χαρακτηρίζεται ως τέτοιος.

Ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, τόσο όσο αφορά τη γενετική προδιάθεση, την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης και τις λοιπές βιοχημικές ανωμαλίες, την παθογένεση και το ρόλο παραγόντων του περιβάλλοντος, όσο και όσο αφορά την κλινική εμφάνιση και πορεία, τους βιολογικούς δείκτες και τις θεραπευτικές απαιτήσεις. Σήμερα, πλέον, τείνει να γίνει κοινή συνείδηση ότι ο διαβήτης δεν είναι μια, ούτε καν δυο νόσοι, αλλά ένα ευρύ συνεχόμενο φάσμα διαταραχών, από την απόλυτη ινσουλινοπενία μέχρι την υπερινσουλιναιμία¹⁻³ και όλες τις μεταξύ τους ενδιάμεσες διαβαθμίσεις, σ' όλες τις περιπτώσεις του οποίου κοινή είναι η αδυναμία ορθού μεταβολισμού της γλυκόζης. Στο ένα άκρο του φάσματος μπορεί κανείς να τοποθετήσει τον τύπο 1 με απόλυτη ινσουλινοπενία και στο άλλο τον τύπο 2 με σχετική υπερινσουλιναιμία, αλλά ανάμεσά τους φαίνεται να υπάρχουν όλες οι ενδιάμεσες διαβαθμίσεις. Διαβαθμίσεις βαρύτητας φαίνεται ακόμη να υπάρχουν και μέσα στον ίδιο τύπο 1 ή 2.

Αν και υπάρχει ελάχιστη αμφιβολία για τον τύπο του διαβήτη που εισβάλλει οξέως σ' ένα παιδί 10 ετών ή ύπουλα σ' ένα παχύσαρκο 60 ετών, η ταξινόμηση δεν είναι εύκολη σ' όλες τις περιπτώσεις με κλινικά κριτήρια, ιδιαίτερα όσο αυξάνεται η ηλικία εμφάνισης του διαβήτη πέρα από τα 30 έτη, όσο μικρότερος είναι ο δείκτης μάζας του σώματος (Body Mass Index, BMI) και βέβαια, στις αμφιλεγόμενες και οριακές περιπτώσεις. Το πρόβλημα περιπλέκεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 σε όλο και μικρότερη ηλικία, ακόμη και σε έφηβους⁴. Η ανάγκη ταυτοποίησης του τύπου και της διαβάθμισης του διαβήτη ενός εκάστου διαβητικού, επομένως, προβάλλει επιτακτική και η υποβοήθηση και από άλλα κριτήρια, εκτός από τα κλινικά, στις δύσκολες να ταξινομηθούν περιπτώσεις φαίνεται ευπρόσδεκτη.

Από χρόνια έχει αναγνωρισθεί ένας ενδιάμεσος τύπος, ανάμεσα στον τύπο 1 και 2 και ονομάστηκε «τύπος 1,5» και αργότερα Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης στους Ενήλικες (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA)^{2,5,6}. Πρόσφατα προτάθηκε ο διαχωρισμός της υποομάδας αυτής των διαβητικών με το όνομα Αυτοάνοσος Διαβήτης Τύπου 1 Βραδείας Εξέλιξης (Slowly Progressive Autoimmune Type 1 Diabetes)³, αλλά το όνομα LADA είναι ευρύτερα γνωστό. Τα περισσότερα προβλήματα ταυτοποίησης και ταξινόμησης δημιουργούνται από τη μη αναγνώρι-

ση του τύπου αυτού του διαβήτη. Ο Zimmet PZ θα πρέπει ν' αναφερθεί ιδιαίτερα για τις εργασίες του σχετικά με την ταυτοποίηση και την αναγνώριση του διαβήτη τύπου LADA. Η εγκατάσταση σύντομα ινσουλινοπενίας σε σύγκριση με τον τύπο 2 (τον οποίο μιμείται κατά την εισβολή και τα πρώτα χρόνια), η πολύ μεγαλύτερη συχνότητα ανεύρεσης αντι-GAD (glutamic acid decarboxylase) αλλά και άλλων (αντινησιδιακών, εναντιον της ινσουλίνης) αντισωμάτων, ο χαμηλότερος BMI και η ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης μέσα σε 1 μέχρι 8(-10) το πολύ έτη από την έναρξη του διαβήτη είναι τα κύρια γνωρίσματά του που τον διακρίνουν από τον τύπο 2. Το γεγονός εξάλλου ότι για 12 τουλάχιστο μήνες (και μέχρι 8-10 το πολύ έτη) ο διαβήτης τύπου LADA μπορεί και ρυθμίζεται ικανοποιητικά με διαίτα μόνο ή διαίτα και υπογλυχαιμικά από το στόμα είναι αυτό που τον διακρίνει κυρίως από τον τύπο 1⁷.

Από τους ορολογικούς δείκτες αυτοανασίας, τα αντι-GAD αντισώματα φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος, αφού απαντούν στο 75% των διαβητικών με φαινότυπο LADA – όχι όμως στο 100%, ούτε αποκλειστικά μόνο σ' αυτούς⁶ – και προμηνύουν ασφαλέστερα την επερχόμενη σχετική ινσουλινοπενία. Έχει καταδειχθεί ήδη σε αρκετές μελέτες ότι η παρουσία αντινησιδιακών ή αντι-GAD αντισωμάτων συνδέεται με ινσουλινοπενία ή σχετική ινσουλινοπενία^{6,8,9}. Όταν γενεκευθεί ο προσδιορισμός των αντι-GAD αντισωμάτων, όπως διαφαίνεται, θα συμβάλλει στην ταυτοποίηση της μεγάλης αναλογίας των ασθενών με διαβήτη τύπου LADA.

Είναι λογικό, από την άλλη μεριά, ότι η πλήρης κατάργηση της λειτουργίας των β-κυττάρων σχετίζεται με σακχαρώδη διαβήτη άλλου τύπου από εκείνο της μερικής μόνο έκπτωσης ή της διατήρησής της σχεδόν ακέραιας, ή – ακόμη και – του εξαναγκασμού της σε υπερβολική λειτουργία, και ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση στην κάθε περίπτωση πρέπει να είναι διαφορετική. Η εκτίμηση της υπολειμματικής λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος επομένως, μπορεί να είναι γενικά χρήσιμη στην ταυτοποίηση του τύπου και στη διαβάθμιση της βαρύτητας του διαβήτη του συγκεκριμένου διαβητικού.

Το αδρανές C-πεπτίδιο (Connecting peptide) παράγεται κατά τον ενζυματικό διαχωρισμό της ινσουλίνης από την προΐνσουλίνη¹⁰⁻¹² και εκκρίνεται από το β-κύτταρο του παγκρέατος στην κυλαία κυκλοφορία παράλληλα και ισομοριακά προς την ινσουλίνη¹²⁻¹⁴. Οι τιμές του στο πλάσμα

συμβαδίζουν με εκείνες της τελευταίας, τόσο στη βασική (νηστείας), όσο και σε καταστάσεις διέγερσης¹². Για την εκτίμηση του επιπέδου λειτουργίας των β-κυττάρων, ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου του πλάσματος προσφέρεται περισσότερο από εκείνο της ινσουλίνης διότι το C-πεπτίδιο ελάχιστα μόνο απομακρύνεται από το ήπαρ και η τυχόν εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη δεν εμπλέκεται στον προσδιορισμό του¹⁴⁻¹⁷. Επιπλέον οι μέθοδοι ανοσοπροσδιορισμού της ινσουλίνης είναι ακατάλληλοι για όσους έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι εξωγενώς χορηγηθείσας ινσουλίνης, ενώ αυτές για το C-πεπτίδιο δεν επηρεάζονται¹⁰⁻¹². Ο απαιτούμενος, τέλος, εξοπλισμός για τον προσδιορισμό του C-πεπτιδίου είναι απλούστερος.

Τα επίπεδα του διεγερθέντος C-πεπτιδίου του πλάσματος (μετά από ένα standard γεύμα ή ενδοφλέβια χορήγηση glucagon) αποτελούν άριστο αντικειμενικό μέτρο του επιπέδου λειτουργίας των β-κυττάρων, αλλά ο προσδιορισμός τους στην καθ' ημέρα πράξη και για τους πολλούς διαβητικούς προσκρούει στις τεχνικές δυσκολίες της διέγερσης. Το βασικό (νηστείας) C-πεπτίδιο, αντίθετα, δεν απαιτεί τους χειρισμούς της διέγερσης και προσδιορίζεται εύκολα.

Στην παρούσα μελέτη, λοιπόν, γίνεται ο προσδιορισμός του C-πεπτιδίου νηστείας (C-p) του πλάσματος σε διαβητικούς οι οποίοι, με βάση τη μέχρι το χρόνο της μελέτης γνωστή κλινική πορεία τους, κρίθηκαν χωρίς, κατά το δυνατόν, αμφιβολία ως τύπου LADA, και επιχειρείται η αναδρομική ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA με βάση το C-p. Παράλληλα αναζητούνται κι

άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου LADA και όλα (C-p και κλινικά χαρακτηριστικά) αντιπαραβάλλονται προς τα αντίστοιχα του διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Σκοπός της μελέτης είναι ο καθορισμός των ορίων της τιμής του C-p σε διαβητικούς τύπου LADA, ώστε - εάν αυτή είναι διακριτά διαφορετική - να υποβοηθείται η διάκρισή του από τους άλλους τύπους, και η ταξινόμηση του διαβήτη γενικότερα. Η μελέτη, παράλληλα, συμπληρώνει μια σειρά μελετών στις οποίες προσδιορίστηκε το C-p σε ασθενείς με γνωστό τύπο διαβήτη (τύπου 1 και τύπου 2). Εκτός από την ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη και την ασφαλή και εκ των προτέρων ταξινόμηση των διαβητικών με βάση και τις τιμές του C-πεπτιδίου, ένας δεύτερος στόχος των μελετών αυτών είναι ο ορθολογικός καθορισμός των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη σε ένα έκαστο διαβητικό, ώστε να υποδεικνύεται ασφαλέστερα η ακολουθητέα θεραπευτική αγωγή.

Ασθενείς και μέθοδοι

Οι διαβητικοί «τύπου 1,5». Τα βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών της μελέτης φαίνονται στον πίνακα 1.

Κριτήρια επιλογής των διαβητικών τύπου LADA. Οι 294 διαβητικοί τύπου LADA της μελέτης (Πίν. 1, επάνω) επιλέχθηκαν μεταξύ 3009 διαβητικών με βάση κλινικά κριτήρια, έτσι ώστε να μη υπάρχει, κατά το δυνατόν, αμφιβολία για την ταυτότητά τους. Όλοι παρακολουθούνται τακτικά στο διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου Σερρών από τη στιγμή της πρώτης αποκά-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των διαβητικών της μελέτης

<i>X ± (SD)</i>						
<i>B.M.I.</i>	<i>Ηλικία</i>	<i>Δ.Δ.</i>	<i>Ηλικία</i>	<i>Φύλο</i>	<i>FBG</i>	<i>HbA1c</i>
<i>2</i>	<i>(έτη)</i>	<i>(έτη)</i>	<i>έναρξης</i>	<i>(Α/Γ)</i>	<i>(mg/dl)</i>	<i>(%)</i>
<i>(Kg/m)</i>			<i>(έτη)</i>			
Διαβητικοί «τύπου 1,5» (LADA) (n = 294)						
25.9	61,5	11,0	50,5	1,01	187,6	7,71
(3,0)	(9,5)	(6,3)	(7,6)	A = 148	(54,9)	(1,57)
Διαβητικοί τύπου 2 (n = 750)						
28,0	63,9	9,9	53,9	0,94	177,2	7,67
(2,20)	(7,5)	(6,3)	(7,8)	A = 365	(49,9)	(1,70)
Διαβητικοί τύπου 1 (n = 100)						
23,3	38,6	11,2	27,4	1,38	176,1	7,73
(3,5)	(11,0)	(7,5)	(8,4)	A = 58	(69,0)	(1,59)

λυσης του διαβήτη τους ή από το 1985 και μετά. Όλοι χρειάστηκαν και πήραν ινσουλίνη 1-8 έτη μετά την πρώτη διάγνωση του διαβήτη τους, αφού προηγουμένως μεσολάβησε περίοδος 12 τουλάχιστο μηνών ικανοποιητικής ρύθμισης με δίαιτα ή υπογλυκαιμικά από το στόμα (Πίν. 2), και συνεχίζουν να χρειάζονται και να παίρνουν ινσουλίνη μέχρι και σήμερα. Ασθενείς με ασάφεια όσο αφορά το χρόνο έναρξης του διαβήτη ή άλλα χαρακτηριστικά του δεν περιλαμβάνονται στη μελέτη.

Εάν οι διάφοροι τύποι του διαβήτη με τις διαβαθμίσεις βαρύτητας σε κάθε ένα τύπο αποτελούν ένα συνεχόμενο φάσμα, τότε τα όρια ανάμεσα στον τύπο 1 και στο τύπο LADA από τη μια μεριά, και ανάμεσα στον τύπο LADA και τύπο 2 από την άλλη, θα πρέπει να είναι ασαφή. Λίγο-πολύ αυθαίρετα, οριοθετήσαμε το φαινότυπο των τριών τύπων (ανάγκη για χορήγηση ινσουλίνης προκειμένου να διατηρείται ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση σ' ένα διαβητικό που εφαρμόζει τις λοιπές θεραπευτικές οδηγίες) με διαχωριστικές γραμμές στους 12 μήνες και στα 8 έτη. Με την ικανοποιητική ρύθμιση με δίαιτα ή και υπογλυκαιμικά από το στόμα επί 12 τουλάχιστο μήνες διακρίναμε τους διαβητικούς τύπου LADA από τους διαβητικούς τύπου 1, και με την ανάγκη για χορήγηση ινσουλίνης μέσα σε 8 το πολύ έτη από την έναρξη του διαβήτη αποφύγαμε τη σύγ-

χυση προς μερικούς τύπου 2. Αναγνωρίζεται ότι μερικοί διαβητικοί τύπου LADA ενδέχεται να χρειάζονται την ινσουλίνη πριν την παρέλευση 12 μηνών από την εισβολή του διαβήτη και μερικοί μετά την παρέλευση 8 ετών, αλλά ο κίνδυνος σύγχυσης προς μερικούς τύπου 1 στη μία περίπτωση, και μερικούς τύπου 2 στην άλλη περίπτωση αυξάνεται, και τέτοιοι διαβητικοί δεν περιλαμβάνονται στη μελέτη. Για την ανάγκη διατήρησης της μέγιστης δυνατής καθαρότητας του δείγματος επιλέξαμε τα χρονικά όρια των 12 μηνών και 8 ετών.

Η έναρξη της ινσουλίνης έγινε μετά $5,3 \pm 2,2$ κατά μέσο όρο ($X \pm SD$) έτη από την αρχική αποκάλυψη του διαβήτη. Η εισβολή του διαβήτη ήταν χρόνια με βαθμιαία επίταση των ήπιων αρχικά συμπτωμάτων, είτε ύπουλη με αμβληχρά ή καθόλου συμπτώματα στο 74% των περιπτώσεων, ενώ μόνο στο 23,4% ήταν υποξεία με ακραία υπεργλυκαιμία, μέτρια αφυδάτωση και κετονουρία. Οξεία εισβολή, με ή χωρίς κετο-οξέωση, δεν υπήρχε σε καμία περίπτωση (Πίν. 3). Ο BMI ήταν κατά το χρόνο έναρξης της ινσουλίνης μικρότερος από $27,0 \text{ Kg/m}^2$. Αναζήτηση αντι-GAD αντισωμάτων δεν κατέστη δυνατό να γίνει σε κανένα διαβητικό, αλλά η αδυναμία αυτή δεν επιτρέπεται να οδηγεί σε υποτίμηση των κλινικών κριτηρίων, αφού όλοι οι διαβητικοί όλων των τύπων σ' ολόκληρο τον κόσμο μέχρι σήμερα ταξινομούνται στην πράξη ακόμη με αμιγή κλινικά κριτήρια.

Πίνακας 2. Χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της ινσουλίνης στους διάφορους τύπους διαβητικών

	Τύπος 1 (n=100)	LADA (n=294)	Τύπος 2 (n=750)
< 1 μήνα	79 (79,0%)	0	0
1-3 μήνες	13 (13,0%)	0	0
3-12 μήνες	8 (8,0%)	0	0
1-3 έτη	0	72 (24,4%)	0
3-8 έτη	0	222 (75,5%)	0
8-10 έτη	0	0	0
> 10 έτη	0	0	168 (22,4%)

Διαβητικοί άλλων τύπων για σύγκριση. Για τη διακριτή ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA, τόσο τα αποτελέσματα από τη μέτρηση του C-p, όσο και άλλων εκτιμήσεων αντιπαραβάλλονται προς τα αντίστοιχα, συγκρίσιμων κατά τα άλλα [διάρκεια διαβήτη ($\Delta\Delta$), βαθμός γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c)], 750 διαβητικών τύπου 2 (ανά 250 παχύσαρκων, υπέρβαρων και φυσιολογικού BMI) και 100 διαβητικών τύπου 1 (50 με έναρξη του διαβήτη πριν από την ηλικία των 30 ετών και 50 με έναρξη του διαβήτη στην ηλικία των 30 ετών ή αργότερα) (Πίν. 1), ταυτοποιήθηκαν ως τέτοιων, με κλινικά κριτήρια επίσης, σε άλλες μελέτες μας.

Μέτρηση του C-πεπτιδίου του πλάσματος. Σε κάθε ένα από τους 294 διαβητικούς τύπου LADA μετρήθηκε το βασικό (νηστείας) C-πεπτίδιο του πλάσματος (C-p) και «διορθώθηκε» για το βάρος του σώματος (C-p/Kg)(X 100), καθώς και για την αντιστοιχούσα γλυκαιμία νηστείας (C-p/Kg/mg FBG)(X 100). Το ίδιο έγινε και στους 750 διαβη-

Πίνακας 3. Βαρύτητα κατά την εισβολή στους διάφορους τύπους του διαβήτη

	<i>Τύπος 1</i> (<i>n</i> = 100)	<i>LADA</i> (<i>n</i> = 294)	<i>Τύπος 2</i> (<i>n</i> = 750)
Διαβητική Κετο-οξέωση	43 (43%)	0	0
Οξεία εκβολή Χωρίς οξέωση	33 (33%)	7 (2,3%)	0
Υποξεία εκβολή Με κετονουρία και μέτρια αφυδάτωση	23 (23%)	69 (23,4%)	47 (6,2%)
Χρόνια εισβολή Με ήπια, βαθμιαία επιτευνόμενα συμπτώματα υπεργλυκαιμίας	0	176 (59,8%)	451 (60,1%)
Υπουλη εισβολή Με άμβληχρα ή καθόλου συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή χρόνια επιπλοκή	0	42 (14,2%)	252 (33,6%)
Γλυκαιμία κατά την εισβολή (mg/dl)	396.1 (101,3)	306.8 (70,4)	199,5 (45,2)

τικούς τύπου 2 και τους 100 τύπου 1. Για τη μέτρηση εφαρμόστηκε η ίδια μέθοδος (χημειοφωταύγειας, solid-phase chemiluminescent enzyme immunoassay method, Immulite), στο ίδιο εργαστήριο, για όλους τους ασθενείς.

Σε μερικούς διαβητικούς οι μετρήσεις του C-p έγιναν για διάφορους λόγους αρχικά σε άλλα – πλην του νοσοκομείου – διάφορα εργαστήρια, αλλά επαναλήφθηκαν σ' όλους στο εργαστήριο του νοσοκομείου. Διαπιστώσαμε τεράστιες διαφορές στ' αποτελέσματα διαφορετικών εργαστηρίων στον ίδιο διαβητικό, τόσο ώστε είμαστε πεπεισμένοι ότι το ίδιο εργαστήριο και η ίδια μέθοδος αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την αξιολόγηση των μετρήσεων του C-p. Το ίδιο ισχύει και για τη HbA1c.

Προβλεπόμενος τύπου LADA διαβήτη. Σε μια ομάδα 38 διαβητικών [25 ανδρών και 13 γυναικών, ηλικίας 53,6 (\pm 8,3) ετών] με εισβολή του διαβήτη και μέχρι τώρα πορεία που δε διαφέρει από εκείνη του διαβήτη τύπου 2, προβλέπουμε – χωρίς να έχουμε επιβεβαιωθεί ακόμη – ότι θα χρειαστούν ινσουλίνη πριν συμπληρωθούν 8 έτη ΔΔ (ότι θ' αποδειχθούν δηλαδή ότι πάσχουν

από διαβήτη τύπου LADA, σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης). Την ομάδα των διαβητικών αυτών την ονομάσαμε «προβλεπόμενος διαβήτης τύπου LADA». Η μέχρι σήμερα ΔΔ των ασθενών αυτών είναι ίση με 3,1 (\pm 2,3) έτη. Την πρόβλεψη ότι θα χρειασθούν ινσουλίνη πριν τη συμπλήρωση 8 ετών ΔΔ στηρίζουμε στην ανάγκη ταχείας (μέσα σε λίγα χρόνια) αύξησης των δόσεων των υπογλυκαιμικών από το στόμα για τη διατήρηση μιας ικανοποιητικής γλυκαιμικής ρύθμισης, στο χαμηλό BMI [26,5 (\pm 2,7) Kg/m²], στη νεαρότερη ηλικία [53,6 (\pm 8,3) έτη], καθώς και στην υψηλότερη γλυκαιμία (292,1 \pm 75,7 mg/dl) κατά την εισβολή του διαβήτη. Το C-p μετρήθηκε και στην ομάδα αυτή των διαβητικών, όπως και σ' όλους τους άλλους.

Αποτελέσματα

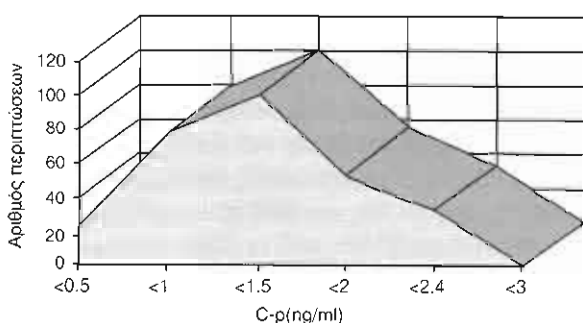
Η γλυκαιμία κατά την εισβολή του διαβήτη τύπου LADA ήταν ίση με 306,8 (\pm 70,4) mg/dl, – εμφανώς μεγαλύτερη από εκείνη των διαβητικών τύπου 2 και μικρότερη από εκείνη των διαβητικών τύπου 1 (Πίν. 3) – και, παρά το ότι κατα-

γράφηκαν επεισόδια με ακραίες υπεργλυκαιμίες, ήπια αφυδάτωση και κετονουρία κατά την εισβολή ή αργότερα, αληθινή (κετο)οξέωση δεν εμφανίστηκε σε κανένα άτομο.

Το C-p στους διαβητικούς τύπου LADA. Η καμπύλη κατανομής των συχνοτήτων για τις τιμές του C-p στους διαβητικούς τύπου LADA που μελετήσαμε είναι περίπου κανονική (κωδωνοειδής) και ο βαθμός διασποράς των παρατηρήσεων μάλλον μικρός (Σχ. 1).

Στον τύπο LADA οι τιμές του C-p βρέθηκαν πολύ μικρότερες απ' ό τι στον τύπο 2 και συγχρόνως πολύ μεγαλύτερες απ' ό τι στον τύπο 1 (Πίν. 4). Σε 24 από τις 294 περιπτώσεις διαβήτη τύπου LADA (8,1%) το C-p βρέθηκε $<0,50$ ng/ml, σε 34 περιπτώσεις (11,5%) $> 2,00$ (μέχρι 2,50), ενώ στις υπόλοιπες 236 (80,2%) κυμάνθηκε από 0,50-2,00 ng/ml. Για τους υπολογισμούς όλες οι $<0,50$ ng/ml τιμές θεωρήθηκαν ίσες με 0,40.

Σε 7 διαβητικούς (2,3%), οι οποίοι με βάση τα προαναφερθέντα κλινικά κριτήρια επιλογής χαρακτηρίστηκαν ως τύπου LADA, το C-p (επι-



Σχ. 1. Κατανομή συχνοτήτων για τις τιμές του C-p στο διαβήτη τύπου LADA.

βεβαιωμένο σε τρία στιγμιότυπα) βρέθηκε απροσδόκητα πολύ υψηλό (4,8 ng/ml – 9,2 ng/ml) και αποκλείστηκαν από τη μελέτη – δεν συμπεριλαμβάνονται στους 294. Οι 7 αυτοί διαβητικοί είχαν χαμηλό BMI, ολιγοετή ΔΔ, απώλεια βάρους, ακραία υπεργλυκαιμία παρά τη μέγιστη δόση των υπογλυκαιμικών από το στόμα, ικανοποιητική μέχρι άριστη συμμόρφωση στο υπόλοιπο θεραπευτικό πρόγραμμα, τους χορηγήθηκε τελικά ινσουλίνη, παρά το υψηλό C-p, και η κλινική τους εικόνα ανατάχθηκε πλήρως. Για το φαινόμενο αυτό δεν έχουμε καμία ερμηνεία.

Οι τιμές του C-p στους διαβητικούς τύπου 2 έχουν ευρύτατη διακύμανση (από 0,46 μέχρι 8,50 ng/ml) και μέση τιμή πολύ μεγαλύτερη απ' αυτή των διαβητικών τύπου LADA, και ίση με $3,06 (\pm 1,07)$ ng/ml (Πίν. 4). Ακόμη και οι πιο ινσουλινοπενικοί (με BMI < 25) από τους 750 τύπου 2 διαβητικούς ($n = 250$) είχαν μέση τιμή C-p διπλάσια απ' αυτή των τύπου LADA – ίση με $2,55 (\pm 1,26)$ ng/ml. Οι διαβητικοί τύπου 1, αντίθετα έχουν πολύ χαμηλότερη τιμή C-p απ' ό τι οι διαβητικοί τύπου LADA – ίση με $0,575 (\pm 0,33)$ ng/ml (Πίν. 4).

C-p και διάρκεια διαβήτη. Η επίδραση της ΔΔ στην τιμή του C-p ήταν έκδηλη. Καθώς η ΔΔ αυξάνεται από 0-5 έτη μέχρι 21-25+ έτη, η τιμή του C-p στους διαβητικούς τύπου LADA μειώνεται από $1,60 (\pm 0,66)$ σε $0,63 (\pm 0,30)$ ng/ml (Πίν. 5). Ο ρυθμός μείωσης των επιπέδων του C-p παράλληλα με την αύξηση της ΔΔ είναι βραδύς, και ο υποδιπλασιασμός τους γίνεται μετά 20+ έτη, αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό σε όλους.

C-p και είδος θεραπείας. Όλοι οι διαβητικοί τύπου LADA της μελέτης αντιμετωπιζόταν με ή και με-ινσουλίνη. Όλοι με C-p 2,00-2,40 ng/ml

Πίνακας 4. Το C-πεπτιδίο νηστείας του πλάσματος (ng/ml) σε διάφορους τύπους του διαβήτη

$X \pm (SD)$ (εύρος)	Τύπος 1	p	«Τύπος 1,5» (LADA)	p	Τύπος 2
C-p	0,575 0,33 ($< 0,5-1,90$)	$<0,001$	1,31 0,61 ($< 0,5-2,50$)	$<0,001$	3,06 1,07 ($< 0,5-8,50$)
C-p/kg (X100)	0,96 0,56 -	$<0,001$	1,86 0,88 (0,64-3,75)	$<0,001$	4,28 1,76 (0,65-13,07)
C-p/kg/mg FBG (X100)	-		1,01 0,53	$<0,001$	2,33 1,09

Πίνακας 5. Το C-πεπτίδιο σε διαβητικούς «τύπου 1.5» (LADA), ανάλογα με τη διάρκεια του διαβήτη τους

Διάρκεια διαβήτη (έτη)	C-p (ng/ml) [X ± (SD)]
0-5 [3.2 (± 1,5)] (n=46)	[1,60 (0,66)]
6-10 [7.8 (± 1,3)] (n=110)	[1,54 (0,62)]
p < 0,01	
11-15 [12,4 (± 1,3)] (n=80)	[1,16 (0,45)]
16-20 [18,0 (± 1,3)] (n=32)	[1,05 (0,41)]
p < 0,001	
21-25+ [25,3 (± 1,9)] (n=26)	0,63 (0,30)

έπαιρναν 0,2-0,3 i.u. ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης, σε μια ένεση ημερησίως, πριν από την κατάκλιση, επιπλέον των υπογλυκαιμικών από το στόμα. Απ' αυτούς με C-p 1,50-1,99 ng/ml το 50% περίπου αντιμετωπιζόταν όπως και οι προηγούμενοι, ενώ οι υπόλοιποι έπαιρναν ινσουλίνη μέσης διάρκειας δράσης δε δυο ενέσεις ημερησίως. Το 100% απ' αυτούς με C-p 1,00-1,49 ng/ml έπαιρνε ινσουλίνη μέσης διάρκειας δράσης σε δυο ενέσεις ημερησίως, ενώ πολλοί απ' αυτούς με C-p < 1,00 ng/ml – και ιδιαίτερα απ' αυτούς με C-p < 0,50 ng/ml – έπαιρναν 3 ή 4 ενέσεις ινσουλίνης ημερησίως. Η μέση δόση της ινσουλίνης στους διαβητικούς τύπου LADA ήταν 0,44 (± 0,20) iu/kg βάρους σώματος ημερησίως.

Εάν μελετήσουμε, με βάση την τιμή του C-p, το είδος της θεραπείας που παίρνουν όλοι οι διαβητικοί της μελέτης (τύπου 2, τύπου 1 και LADA) (Σχ. 2) παρατηρούμε ότι:

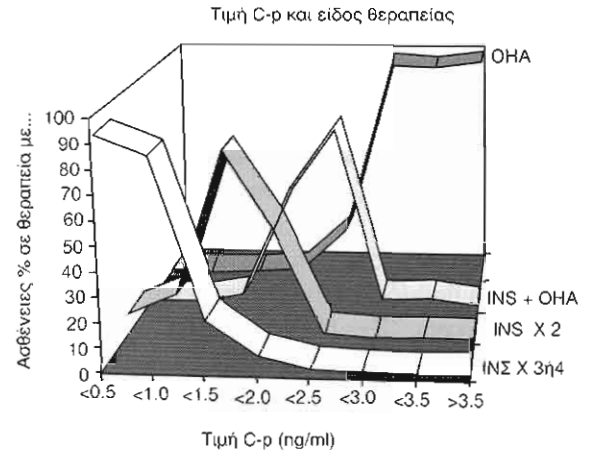
Η μεγάλη αναλογία των διαβητικών με C-p < 1,0 ng/ml αντιμετωπίζεται με 3 ή 4 ενέσεις ινσουλίνης τη μέρα.

Η μεγάλη αναλογία των διαβητικών με C-p 1,0-2,0 ng/ml αντιμετωπίζεται με 2 ενέσεις τη μέρα ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης.

Η μεγάλη αναλογία των διαβητικών με C-p 2,0-2,5 ng/ml αντιμετωπίζεται με υπογλυκαιμικά από το στόμα και μικρή δόση (0,2-0,3 i.u) ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης σε μία ένεση πριν από τον ύπνο.

Και η μεγάλη αναλογία των διαβητικών με C-p > 2,5 ng/ml αντιμετωπίζεται με υπογλυκαιμικά από το στόμα.

Η τιμή του C-p με άλλα λόγια, έχει αντίστροφη σχέση προς την ανάγκη για-, την πολυ-



Σχ. 2. INS X 3 ή 4 = Διαβητικοί σε θεραπεία με ινσουλίνη σε 3 ή 4 ενέσεις ημερησίως. INS X 2 = Διαβητικοί σε θεραπεία με ινσουλίνη μέσης διάρκειας δράσης σε 2 ενέσεις ημερησίως. INS + OHA = Διαβητικοί σε θεραπεία με ινσουλίνη μέσης διάρκειας δράσης σε χαμηλή δόση (0,2 i.u./kg) και υπογλυκαιμικά από το στόμα σε ημερήσια δόση ίση με τη μισή της συνήθους μέγιστης. OHA = Διαβητικοί σε θεραπεία με υπογλυκαιμικά από το στόμα σε διάφορες δόσεις.

πλοκότητα και τη μέση δόση της ινσουλινοθεραπείας.

Θετικό οικογενειακό ιστορικό στο διαβήτη τύπου LADA. Η αναλογία των διαβητικών τύπου LADA που είχαν διαβητικούς γονείς (ένα ή δύο) ανέρχεται σε 39,0% και διαβητικά αδέρφια (ένα τουλάχιστο) σε 39,9%, ενώ οι ίδιες αναλογίες για τους διαβητικούς τύπου 2 είναι πολύ μεγαλύτερες και για τους διαβητικούς τύπου 1 πολύ μικρότερες (Πίν. 6).

Μικροαγγειακές επιπλοκές στο διαβήτη τύπου LADA. Ο επιπολασμός των μικροαγγειακών επιπλοκών, εκτιμηθείς με την ίδια μέθοδο και στους τρεις τύπους, δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά. Έτσι:

Νεφροπάθεια στο διαβήτη τύπου LADA. Συνολικά 184 (62,5%) διαβητικοί τύπου LADA βρέθηκαν νορμολευκωματινουρικοί (< 30 μg λευκωματίνης/mg κρεατινίνης ούρων), και 110 (37,4%) με διαβητική νεφροπάθεια κάποιου βαθμού [80 (27,2%) με μικρολευκωματινουρία και 30 (10,2%) με κλινική πρωτεϊνουρία]. Οι αντίστοιχες αναλογίες που βρήκαμε στο διαβήτη τύπου 1 ήταν 71,0%, 29,0%, 23,0% και 6,0% και στο διαβήτη τύπου 2 66,0%, 34,0%, 26,4% και 7,6%. Ο επιπολασμός της διαβητικής νεφροπάθειας με άλλα λόγια δε φαίνεται να είναι σημαντικά διαφορετική στον τύπο LADA, απ' ότι στον τύπο 1

Πίνακας 6. Αναλογίες με θετικό οικογενειακό ιστορικό στους διαβητικούς διάφορων τύπων

	Τύπος 1		«Τύπος 1,5» (LADA)		Τύπος 2
Γονείς (1 ή 2)	14/100 (14,0%)	p < 0,001	80/205 (39,0%)*	p < 0,001	327/455 (71,8%)*
Αδέρφια (>1)	9/100 (9,0%)	p < 0,001	89/223 (39,9%)*	p < 0,001	267/482 (55,3%)*

* = Άγνωστο στους υπόλοιπους

και στον τύπο 2, αλλά το εύρημα αυτό χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση.

Αμφιβληστροειδοπάθεια στο διαβήτη τύπου LADA. Η αναλογία των διαβητικών τύπου LADA με αμφιβληστροειδοπάθεια κάποιου βαθμού βρέθηκε ίση με 103/294 (= 35,0%) – παραγωγική 43/294 (= 14,6%). Οι αντίστοιχες αναλογίες στους διαβητικούς τύπου 1 ήταν 24,0% και 13,0% και στους διαβητικούς τύπου 2 26,5% και 9,3%. Ο επιπολασμός της αμφιβληστροειδοπάθειας στο διαβήτη τύπου LADA δε φαίνεται να είναι σημαντικά διαφορετικός απ' ότι στον τύπο 1 και στον τύπο 2, αλλά το εύρημα αυτό χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση.

Περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) στο διαβήτη τύπου LADA. Βρέθηκαν συνολικά 88 διαβητικοί τύπου LADA με ΠΔΝ (29,9%). Η αντίστοιχη αναλογία για τους διαβητικούς τύπου 2 ήταν 199/750 = 26,5% και για τους διαβητικούς τύπου 1 17/100 (17,0%). Ο επιπολασμός της ΠΔΝ στο διαβήτη τύπου LADA δε φαίνεται να είναι μεγαλύτερος απ' ότι στον τύπο 2.

Υπέρταση στο διαβήτη τύπου LADA. Η αναλογία των διαβητικών τύπου LADA με υπέρταση αντιμετωπιζόμενη με τα ειδικά φάρμακα βρέθηκε ίση με 119/294 (= 40,4%). Η ίδια αναλογία για τους διαβητικούς τύπου 1 (αυτούς με έναρξη του διαβήτη στην ηλικία των 30 ετών ή αργότερα, n = 50) ήταν 24,0% και για τους διαβητικούς τύπου 2 63,7%. Παρά το γεγονός ότι η ηλικία των συγκρινόμενων ομάδων δεν είναι ίδια είναι φανερό ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης στους διαβητικούς τύπου LADA παρουσιάζεται να κατέχει ενδιάμεση θέση, ανάμεσα στην πολύ υψηλή των διαβητικών τύπου 2 και τη χαμηλή των διαβητικών τύπου 1.

Μακροαγγειακές επιπλοκές. Ο επιπολασμός των μακροαγγειακών επιπλοκών, εκτιμηθείς με τον ίδιο τρόπο και στους τρεις τύπους, δε βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά. Έτσι: Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς τύπου

LADA βρέθηκε ίσος με 83/294 = 28,2%, ενώ στους διαβητικούς τύπου 1 (αυτούς με έναρξη του διαβήτη στην ηλικία των 30 ετών ή αργότερα, n = 50) ήταν 5/50 = 10% και στους διαβητικούς τύπου 2 271/750 = 36,1%. Ο επιπολασμός της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας ήταν αντίστοιχα 29/294 = 9,8%, 4/50 = 8,0% και 76/750 = 10,1% και του εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου 27/294 = 9,1%, 2/50 = 4,0% και 80/750 = 10,6%, αντίστοιχα. Παρά το χαμηλότερο BMI, C-p και επιπολασμό της υπέρτασης, οι διαβητικοί τύπου LADA είχαν μικρές μόνο διαφορές σε σχέση προς τους διαβητικούς τύπου 2, όσο αφορά τον επιπολασμό των μακροαγγειακών επιπλοκών.

Προβλεπόμενος τύπου LADA διαβήτης. Στην ομάδα αυτή των 38 διαβητικών το C-p βρέθηκε ίσο με 1,98 (\pm 0,42) ng/ml, το C-p/kg (\times 100) = 2,60 (\pm 0,57), και το C-p/kg/mg FBG (\times 100) = 1,60 (0,50), χαμηλότερα δηλαδή απ' ότι στον τύπο 2 (Πίν. 4) και λίγο υψηλότερα απ' ότι στον τύπο LADA με ίδια $\Delta\Delta$ (0-5 έτη) (Πίν. 6). Το τελευταίο αυτό εύρημα ήταν αναμενόμενο, αφού οι διαβητικοί της ομάδας «προβλεπόμενος διαβήτης τύπου LADA», ακόμη κι αν αποδειχθεί στο μέλλον ότι όλοι είναι πράγματι τύπου LADA, πάσχουν από ηπιότερο διαβήτη τύπου LADA (= οψιμότερη ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης = υψηλότερα επίπεδα C-p), απ' ότι οι διαβητικοί τύπου LADA με ίδια $\Delta\Delta$ οι οποίοι ήδη χρειάστηκαν ινσουλίνη (διαβάθμιση βαρύτητας μέσα στον τύπο LADA).

Αναλογία του διαβήτη τύπου LADA σε ασθενείς διαβητολογικού ιατρείου. Οι 294 διαβητικοί της μελέτης επιλέχθηκαν (με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια) μεταξύ 3009 διαβητικών του εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου. Η αναλογία, δηλαδή, του διαβήτη τύπου LADA στους ασθενείς ενός εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου φαίνεται να είναι της τάξης του 10% (9,7%). Εάν υπολογισθούν και οι 38 ασθενείς της ομάδας «προβλεπόμενος τύπου LADA διαβή-

της», η αναλογία αυξάνεται σε 11,0%.

Συμπεράσματα και συζήτηση

Τα βασικά συμπεράσματα από την παρούσα μελέτη αναφέρονται στο ρόλο που παίζει η διάρκεια του διαβήτη για το ύψος των τιμών του C-p σ' οποιοδήποτε τύπο διαβήτη, στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA με βάση το C-p, σε άλλα κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών τύπου LADA, καθώς και στην ορθολογική εκτίμηση των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη με βάση το C-p:

1) Ο διαβήτης τύπου LADA φαίνεται ότι είναι πολύ συχνότερος απ' ό,τι αρχικά πιστευόταν. Εμείς βρήκαμε να καλύπτει μια σημαντική και διακριτή αναλογία των ασθενών του εξωτερικού διαβητολογικού ιατρείου (~ 10%), και συμπεραίνουμε ότι θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη, να χαρακτηρίζεται και να ταυτοποιείται ως τέτοιος. Ο Zimmet² υπολογίζει την αναλογία των διαβητικών τύπου LADA στο 10-15% των ενήλικων διαβητικών και μέχρι το 50% των λεπτόσωμων διαβητικών τύπου 2. Σε μια επιδημιολογική μελέτη⁸ οι διαβητικοί τύπου LADA βρέθηκαν να αποτελούν το ~ 10% όλων των διαβητικών και σε μια άλλη μελέτη¹⁷ 9,3% των διαβητικών «τύπου 2» (104 από 1122) βρέθηκαν θετικοί για αντι-GAD αντισώματα.

Η ανάγκη ταυτοποίησης του τύπου LADA εκ μέρους του ιατρού πριν από την πάροδο 8-10 ετών ΔΔ είναι ρεαλιστική και απαραίτητη, τόσο για λόγους ταξινόμησης και ορθολογικής θεραπείας, όσο και για λόγους νομικούς και ταμειακούς (επιδόματα, κάλυψη εξόδων αυτοπαρακολούθησης της γλυκαιμίας, κλπ). Η συμβολή σ' αυτό του προσδιορισμού των αντι-GAD αντισωμάτων στο μέλλον θα είναι μεγάλη.

2) Παρά τη γνώμη της NDDG ότι κατά τη διάκριση των τύπων του διαβήτη με βάση το C-p θα υπάρχουν αρκετοί διαβητικοί με αμφιλεγόμενες τιμές¹⁸, η αξία του προσδιορισμού του C-p στη διακριτή ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη έχει τονισθεί σε αρκετές μελέτες¹⁹⁻²¹, αν και όχι πολλές. Από τις δικές μας μελέτες συμπεραίνουμε ότι, για την αξιολόγηση της βοήθειας που προσφέρει η τιμή του C-p στη διάκριση των τύπων του διαβήτη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ο τύπος LADA (σ' αυτόν κυρίως οφείλονται οι αμφιλεγόμενες μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 τιμές) και η διάρκεια του διαβήτη (υπάρχουν μεγάλες επικαλύψεις των τιμών του C-p ανάμεσα στους

διάφορους τύπους, όταν η διάρκεια του διαβήτη δεν είναι παρόμοια - βλ. παρακάτω) και ότι ο προσδιορισμός του C-p θα πρέπει να γίνεται με την ίδια σε όλους μέθοδο (διότι υπάρχουν πολλές μέθοδοι, με πολύ διαφορετικά η κάθε μια αποτελέσματα) και στο ίδιο εργαστήριο. Εάν αυτές οι τρεις προϋποθέσεις τηρούνται, τότε - και μόνο τότε - η προσφορά του προσδιορισμού του C-p είναι η μέγιστη. Και πάλι, όμως, σε μια μικρή αλλά υπολογίσιμη αναλογία (2,3%) οι τιμές του C-p που βρήκαμε σε διαβητικούς τύπου LADA με κλινικά κριτήρια ήταν ανερμήνευτα εξαιρετικά υψηλές σε σχέση με τις τιμές των υπόλοιπων διαβητικών της ίδιας ομάδας.

Αν, λοιπόν, εξαιρεθεί η μικρή αυτή αναλογία με το εξαιρετικά υψηλό C-p, και εφ' όσον τηρούνται οι προαναφερθείσες τρεις προϋποθέσεις, τότε ο διαβήτης τύπου LADA μπορεί να ταυτοποιηθεί από τις χαμηλές τιμές C-p, ήδη κατά την εισβολή του (1,5-2,5 ng/ml) (ο τύπος 1 εισβάλλει με τιμές < 1,5 ng/ml - και συνήθως < 1,0 ng/ml - και ο τύπος 2 με τιμές > 2,5 ng/ml - και συνήθως > 3,5 ng/ml), οι οποίες αργά αλλά σταθερά μειώνονται μέχρι τα πολύ χαμηλά ή και τα μη υπολογίσιμα επίπεδα (< 0,50 ng/ml) μετά 21-25+ έτη, αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό σε όλους.

3) Οι τιμές του C-p επηρεάζονται αρνητικά από τη ΔΔ. Όσο αυξάνεται η ΔΔ τόσο ελαττώνονται οι τιμές του C-p. Ο καθοριστικός αυτός ρόλος της ΔΔ έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες^{19,21} και προφανώς είναι γενικός, αφού τον διαπιστώσαμε εξ ίσου και για τους άλλους τύπους του διαβήτη^{22,23}. Ο ρυθμός της μείωσης των αρχικών επιπέδων του C-p στο διαβήτη τύπου LADA είναι βραδύς (υποδιπλασιάζονται μετά 21-25 έτη), όπως και στον τύπο 2²², ενώ είναι ταχύτερος στον τύπο 1 (υποδιπλασιάζονται μετά 11-15 έτη)²³.

Εφ' όσον μελετώνται διαβητικοί με ίδια περιπου ΔΔ, οι τιμές του C-p στο διαβήτη τύπου LADA κατέχουν ενδιάμεση θέση, ανάμεσα σ' αυτές του τύπου 2 και του τύπου 1, και παράλληλα είναι τόσο πολύ χαμηλότερες και τόσο πολύ υψηλότερες αντίστοιχα απ' αυτές, ώστε να είναι δυνατή η διακριτή ταυτοποίηση του τύπου του διαβήτη, ακόμη κι' αν δε λαμβάνεται υπ' όψη κανένα άλλο κριτήριο. Έτσι, σε οριακές ή αμφιλεγόμενες ή δύσκολες να ταξινομηθούν περιπτώσεις η τιμή του C-p μπορεί να προσφέρει σημαντική βοήθεια στη διάκριση των τύπων του διαβήτη. Ειδικά για τις περιπτώσεις του διαβήτη τύπου LADA θεωρούμε την τιμή του C-p πολύτιμη. Τηρουμένων

των αναλογιών (μέθοδος, μονάδα μέτρησης), το C-p βρέθηκε πολύ χαμηλότερο σε διαβητικούς τύπου LADA (0,37 mmol/L), απ' ότι σε διαβητικούς τύπου 2 (1,13 mmol/L) με ίδια ΔΔ και σε άλλη μελέτη¹⁷.

Εάν αντίθετα δε λαμβάνεται υπ' όψη η ΔΔ, τότε οι τιμές του C-p στο διαβήτη τύπου 2 με πολύ μεγάλη διάρκεια, στο διαβήτη «τύπου 1,5» (LADA) με μεγάλη διάρκεια και στο διαβήτη τύπου 1 με πρόσφατη έναρξη ενδέχεται να είναι παρόμοιες ή έστω να εμφανίζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη. Έτσι:

- Τιμές C-p > 2,5 ng/ml και ιδιαίτερα > 3,00 ng/ml ταυτοποιούν από μόνες τους διαβήτη τύπου 2, χωρίς να χρειάζεται ν' αναλογισθεί κανείς τη ΔΔ. Σε καμία περίπτωση διαβήτη τύπου LADA – ή πολύ περισσότερο τύπου 1 – που μελετήσαμε οι τιμές του C-p δεν ήταν μεγαλύτερες από 2,5 ng/ml. Παρά το γεγονός ότι έχουμε μερικούς ασθενείς με C-p > 2,50 ng/ml (μέχρι και 3,1 ng/ml) που χρειάστηκαν και πήραν (και συνεχίζουν να παίρνουν) ινσουλίνη, μετά γνωστή δηλωθείσα ΔΔ 6,5-10 ετών, εντούτοις η μικρή συμμόρφωση τους στο όλο θεραπευτικό πρόγραμμα, ο μεγάλος BMI και η ασάφεια για το χρόνο έναρξης του διαβήτη μας δημιούργησαν την κλινική αίσθηση ότι είναι στην πραγματικότητα διαβητικοί τύπου 2, και όχι τύπου LADA.

- Τιμές C-p 2,00-2,40 ng/ml μπορούν ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με μέτρια ή μεγάλη ΔΔ (ή και μικρότερη, όταν πρόκειται για λεπτόσωμο) ή σε διαβητικό «τύπου 1,5» (LADA) με πρόσφατη έναρξη. Ο διαβήτης τύπου 1 αποκλείεται.

- Τιμές C-p 1,50-2,00 ng/ml μπορεί ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με μεγάλη ΔΔ, σε διαβητικό «τύπου 1,5» με μικρή ή μέτρια ΔΔ ή – σπάνια – ακόμη και σε διαβητικό τύπου 1 με πολύ πρόσφατη έναρξη.

- Τιμές C-p 1,00-1,50 ng/ml μπορεί ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2 με πάρα πολύ μεγάλη ΔΔ, σε διαβητικό «τύπου 1,5» με μέτρια ή σε διαβητικό τύπου 1 με μικρή ΔΔ.

- Τιμές, τέλος C-p < 1,00 ng/ml μπορούν ν' ανήκουν σε διαβητικό τύπου 2, αλλά με εξαιρετικά μεγάλη ΔΔ (> 25-30 έτη), σε διαβητικό τύπου 1,5 με μεγάλη ή σε διαβητικό τύπου 1 με μέτρια ΔΔ. Από την τελευταία αυτή παρατήρηση συμπεραίνουμε ότι μετά πάρα πολλά χρόνια διάρκειας διαβήτη, οι διαφορές ανάμεσα στους τρεις τύπους μηδενίζονται, τουλάχιστο όσο αφορά το C-p. Και οι τρεις τύποι θα έχουν πολύ χα-

μηλό C-p (< 1,0 ng/ml), και θα χρειάζονται ινσουλίνη σε 2.3 ή 4 ενέσεις ημερησίως.

4) Εκτός από τη συμβολή στη διάκριση και τη διαβάθμιση της βαρύτητας των τύπων του διαβήτη, ο προσδιορισμός του C-p μπορεί να συνεισφέρει σ' μια ορθολογική εκτίμηση των θεραπευτικών αναγκών συγκεκριμένων διαβητικών σε ινσουλίνη (αν, τότε και πόση), αν και η άποψη αυτή βρίσκει την πλήρη ισχύ της στο διαβήτη τύπου 2. Έτσι: Τιμές C-p < 1,50 ng/ml υποδεικνύουν – και όσο χαμηλότερες, τόσο περισσότερο – ανάγκη για πλήρη αποκλειστική ινσουλινοθεραπεία με δυο ενέσεις ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης τουλάχιστον. Με τιμές C-p 1,50-2,50 ng/ml είναι αρκετή συνήθως – και τόσο περισσότερο, όσο υψηλότερες – η συμπληρωματική χορήγηση ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης σε χαμηλή δόση (0,2-0,3 i.u./kg βάρους σώματος), επιπλέον των υπογλυκαιμικών από το στόμα. Με τιμές, τέλος, C-p > 2,50-3,0 ng/ml – και τόσο περισσότερο, όσο υψηλότερες – η χορήγηση ινσουλίνης δεν μπορεί να θεωρηθεί ως αποδεκτή ανάγκη. Αναγνωρίζεται, πάντως χωρίς αμφιβολία, ότι εκτός από την τιμή του C-p, εμπλέκονται και άλλοι πολλοί παράγοντες στον καθορισμό των θεραπευτικών απαιτήσεων σε ινσουλίνη.

5) Εκτός από τις τιμές του C-p, ενδιάμεση θέση ανάμεσα στον τύπο 1 και τον τύπο 2 κατέχουν και η σφοδρότητα κατά την εισβολή και οι τιμές της γλυκαιμίας κατά την αποκάλυψη του διαβήτη τύπου LADA, η αναλογία των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, καθώς και ο επιπολασμός της υπέρτασης. Το κλινικό προσώνυμο, επομένως, «τύπος 1,5» φαίνεται απόλυτα δικαιολογημένο. Ο επιπολασμός, αντίθετα, των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών δε φαίνεται να διαφέρει μεταξύ διαβήτη τύπου LADA και τύπου 2, και η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται και σε άλλη σχετική μελέτη¹⁷.

Ανακεφαλαιώνοντας, τα βασικά χαρακτηριστικά για την ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA είναι: 1) Εισβολή και αρχική κλινική πορεία για τουλάχιστον 12 μήνες όπως και ο τύπος 2. 2) BMI < 28 kg/m². 3) Ηλικία κατά την εισβολή > 25-30 έτη. 4) Χαμηλό C-p ήδη από την εισβολή του (1,5-2,5 ng/ml) και σταθερή περαιτέρω ελάττωση, όσο αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη. 5) Ανάγκη για ταχεία αύξηση των δόσεων των υπογλυκαιμικών από το στόμα μέχρι τις υπομέγιστες, ώστε τελικά να απαιτηθεί για τη διατήρηση μιας αποδεκτής γλυκαιμικής ρύθμισης ινσουλίνη ή και ινσουλίνη μέσα σε 8 (-10) το πολύ

έτη από την εισβολή του διαβήτη. 6) Θετικοί δείκτες αυτοανοσίας (αντι-GAD αντισώματα).

Summary

Dimitsikoglou AN, Poulou A, Psoma-Tsitrou E, Samartzidis K. Basal C-peptide in the identification of type LADA diabetes. *Hellen Diabetol Chron* 2000; 2: 134-145.

It is with the LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults or Slowly Progressive Autoimmune Type 1 Diabetes) group that problems exist in classification between type 1 and type 2 diabetes in adults. The value of determining fasting plasma C-peptide concentration in the identification and discrimination of type LADA from type 2 and type 1 diabetes is tested in this study. In 294 phenotypically type LADA diabetic patients (separated among a total of 3009 diabetics) plasma C-peptide concentrations were measured with a solid-phase chemiluminescent enzyme immunoassay method, and the results are compared to those in 750 type 2 and 100 type 1 patients. No test for anti-GAD antibodies was available. Provided similar diabetes duration, fasting plasma C-peptide concentration in type LADA patients ($X \pm SD = 1.31 \pm 0.61$ ng/ml) is much higher than in type 1 and much lower than in type 2 subjects, so that discrimination of type LADA and classification of diabetes can be made by C-peptide criteria only. Diabetes duration was the main factor determining the level of plasma C-peptide, so much that type 2 patients with very long duration of the disease resemble type LADA and type LADA patients with long duration resemble type 1. We conclude that estimating fasting plasma C-peptide concentration can be of valuable help in identifying type LADA and discriminating borderline cases, provided DD is taken into consideration, when needed. Apart from C-p, severity and glycaemia at onset, proportion of LADA patients with family history of diabetes and the prevalence of hypertension in type LADA subjects found also intermediate between type 1 and type 2. The prevalence of diabetic micro- and macrovascular complications seems to be similar in type LADA and type 2 diabetes. As many as 10% of all adults with diabetes may have LADA and LADA should be identified and named as such.

Βιβλιογραφία

1. Harris MI, Zimmet P. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Keen H, DeFronzo R, Alberti KGMM, Zimmet P (eds). *The International Textbook of Diabetes Mellitus*. London: John Wiley 1992: 3-18.
2. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050-1064.
3. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. 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: 539-553.
4. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YDI, Valdeheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American Youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
5. Zimmet PZ, Rowley MJ, Mackay IR, Knowles W, Chen Q, Chapman L, Serjeantson S. Ethnic differences in antibodies to glutamic acid decarboxylase concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus in European and Asian subjects. *J Diabetes Complications* 1993; 7: 1-7.
6. 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.
7. Zimmet P, Rowley M, Turner R, MacCarty D. Crucial points at diagnosis. Type 2 or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22, Suppl. 2: 59-64.
8. Turner R, Stratton I, Manley S, Horton V, Zimmet P, MacKay I, Bottazzo F, Shattock M, Holman RR. UKBDS 2. Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288-1293.
9. Humphrey ARG, MacCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet PZ. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 113-119.
10. Beischer W. Proinsulin and C-peptide in humans. In: Fotherby K, Pal S, editors. *Hormones in Normal and Abnormal Human Tissues*. Vol. 3. Berlin: Walter DeGruyter, 1983: 1-43.
11. Beyer J, Krause U, Cordes U. C-peptide: its biogenesis, structure, determination and clinical significance. *Giornale Ital Chem Cin* 1979; 4 Suppl 1: 9-22.
12. Horwitz D, et al. Proinsulin, insulin and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975; 55: 1278-83.
13. Gonen G, Rubenstein AH, Horwitz DL, Blix PM. Clinical significance of C-peptide. In: Baba S, Kaneko T, Ya-

- naihara N, editors. Proinsulin, Insulin C-peptide. Amsterdam: Excerpta Medica, 1979: 246-53.
14. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin: pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984; 33: 486-93.
 15. Bonser A, Garcia-Webb P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1984; 19: 297-352.
 16. Horwitz D, Kuzuya H, Rubenstein AH. Circulating serum C-peptide. *N Engl J Med* 1976; 295: 207-9.
 17. Isomaa B, Almgren P, Henriksen M, Taskiran MR, Tuomi T, Groop L, Sarelin N. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 8: 1347-1353.
 18. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
 19. Turkington RW, Estkowski A, Link M. Secretion of insulin or connecting peptide: a predictor of insulin dependence of obese diabetics. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1102-5.
 20. Welborn TA, Garcia-Webb P, Bosner Anne M. Basal C-peptide in the Discrimination of Type 1 from Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4 (6): 616-619.
 21. Service FJ, Rizza RI, Zimmerman BR, Dyck PJ, O'Brien PC, Melton LJ. 3rd The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20 (2): 198-201.
 22. Δημητσακόγλου AN, Ψωμά-Τσίτρου Ε, Κωνσταντινίδου Α, Σαμαρτζίδης Κ, Γεωργηφερόνης Κ, Δημητσακόγλου ΝΙ. Η βασική εκκριτική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* (υπό κρίση).
 23. Κωνσταντινίδου Α, Ευσταθιάδου Μ, Δημητσακόγλου Ν, Πούλου Α, Ψωμά Ε, Δημητσακόγλου Ι. Η βασική εκκριτική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 1. *Παιδιατρική* 2000 (υπό εκτύπωση).