

L'approccio terapeutico al diabete autoimmune dell'adulto (LADA)

Carmen Mignogna*, Chiara Moretti*, Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti

Dipartimento di medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

**hanno contribuito nella stessa misura alla stesura della rassegna*

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2003d>

DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DEL LADA

Il diabete autoimmune è una patologia poligenica multifattoriale caratterizzata dalla distruzione delle β -cellule pancreatiche, su base autoimmune, e dal conseguente deficit assoluto di insulina (1). Il diabete latente autoimmune dell'adulto, Latent Autoimmune Diabetes of the Adults (LADA) (2-4), è una forma di diabete autoimmune a lenta progressione che, in Italia, interessa circa il 5% degli adulti con una precedente diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DM) (5), come documentato dal progetto NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) finanziato dalla Fondazione Diabete e Ricerca della SID. Tale progetto, che ha coinvolto 83 centri uniformemente distribuiti su tutto il territorio nazionale, ha contribuito in maniera significativa alla caratterizzazione di questa forma di diabete.

Recentemente riconosciuto nella classificazione del diabete mellito proposta dalla World Health Organization (WHO) (6) e riportato dall'American Diabetes Association (ADA) (7), il LADA si contraddistingue per essere una forma di diabete autoimmune lentamente progressiva, che esordisce in età adulta (età >30 anni), con un deterioramento della funzione β -cellulare tale da non richiedere inizialmente trattamento insulinico (entro 6 mesi dalla diagnosi), a differenza del diabete mellito di tipo 1 (DM1) "classico" che necessita invece di terapia insulinica sostitutiva sin dalla diagnosi (5, 8). Rispetto ai soggetti affetti da DM2 i pazienti con LADA hanno un'età di insorgenza della malattia ad età inferiore ed una ridotta prevalenza di sindrome metabolica (minore HOMA-IR, minore BMI, minore frequenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia) (5), ciò sembra comportare una minore prevalenza di eventi cardiovascolari maggiori, come di recente dimostrato (3, 9-11), così come è stato dimostrato che i pazienti LADA hanno un minor rischio di insorgenza di complicanze microvascolari nei primi anni di malattia a differenza dei soggetti affetti da DM2 (12). Tale "protezione" risulta tuttavia reversibile a lungo termine a causa del peggiore compenso glicometabolico (12). Le caratteristiche dei pazienti affetti da LADA sono quindi intermedie tra DM1 e DM2, potendosi manifestare in diversi fenotipi clinici caratterizzati da differenti livelli di autoanticorpi GAD (13) (anti-decarbossilasi dell'acido glutammico) minore o maggiore insulino-resistenza, deficit di secrezione insulinica endogena (14). Proprio l'eterogeneità fisiopatologica e clinica del LADA pone spesso il diabetologo di fronte a importanti difficoltà diagnostiche e terapeutiche.

IL LADA, QUALE FORMA DI DIABETE AUTOIMMUNE

Numerosi studi hanno dimostrato che il LADA condivide caratteristiche genetiche sia con DM1 che con DM2 (15), sebbene geni specificamente coinvolti nella patogenesi LADA non siano ancora stati identificati. Simile al DM1, la suscettibilità genetica al LADA è fortemente legata al sistema genetico complesso dell'HLA, in particolare gli aplotipi HLA-DRB1 *04-DQB1 *0302 e HLA-DRB1 *0301-DQB1 *0201 conferiscono il rischio più elevato (16). Nel 2018 è stato eseguito il primo studio di associazione sull'intero genoma (GWAS, Genome-Wide Association Study) di una coorte di oltre 2.000 pazienti LADA (16). Questo studio ha confermato che la base genetica del LADA può essere principalmente assimilata a quella del DM1, in particolare nei casi di LADA con elevati livelli di autoanticorpi GAD. Alcuni studi dimostrano anche un'associazione con il fattore di trascrizione 7-like 2 (TCF7L2) associato al DM2 (17-18), maggiormente nei pazienti con bassi livelli di anticorpi GADA (19). Pertanto, sia le varianti genetiche predisponenti al DM1 che la predisposizione poligenica al DM2 hanno dimostrato di contribuire insieme al complesso background genetico del LADA.

Così come nel DM1, anche nel LADA l'insulite rappresenta il segno distintivo della distruzione immunomediata delle β -cellule (20). Tale processo infiammatorio, inizialmente identificato mediante l'ausilio della scintigrafia pancreatica (20) si caratterizza per un infiltrato di cellule immunitarie prevalentemente linfociti CD8+ citotossici, i principali effettori dell'autoimmunità pancreatica (1, 21).

I test diagnostici necessari per confermarne il sospetto clinico sono la determinazione dei marcatori di autoimmunità e la valutazione della funzionalità β -cellulare mediante misurazione del C-peptide basale e dopo stimolo. Caratteristica biochimica necessaria per la diagnosi di LADA è infatti la positività ad almeno uno dei quattro autoanticorpi comunemente riscontrati nel DM1 [GADA, IA-2A (anticorpi anti-tirosina fosfatasi), ZnT8A (anticorpi anti-Trasportatore 8 dello zinco), IAA (anticorpi anti-insulina)]. I livelli di C-peptide possono anche coadiuvare l'inquadramento diagnostico dei casi dubbi. Essi infatti diminuiscono più lentamente nel LADA rispetto al DM1, e la valutazione di questo marker sierologico alla diagnosi, dopo 6 mesi e successivamente nel corso della malattia può essere utile nel monitorare il deterioramento β -cellulare e la conseguente progressione verso il fabbisogno insulinico (22-24).

L'autoanticorpo più sensibile per la diagnosi di LADA è il GADA (4, 8), i cui livelli anticorpali, secondo quanto dimostrato dallo studio italiano NIRAD (5), può seguire una distribuzione bimodale ed identificare dunque due sottopopolazioni di pazienti, a basso e ad alto titolo anticorpale: i pazienti con elevati livelli di autoanticorpi sono mediamente normopeso e presentano un peggiore compenso glicemico, una minore prevalenza di sindrome metabolica ed una rapida progressione verso il trattamento insulinico, avendo un fenotipo significativamente più simile al DM1 (14). I restanti autoanticorpi β -pancreatici (IA-2 nei diversi epitopi, IAA, ZnT8) sono invece meno frequenti nel LADA (25), tuttavia è stato dimostrato come la positività a 2 o più di essi sia direttamente proporzionale al grado di deficit insulinico: un numero di autoanticorpi maggiore si correla ad un depauperamento β -cellulare più significativo (19-20). L'autoanticorpo IA-2, meno frequente come marcatore dell'autoimmunità del LADA, è suddiviso in diversi epitopi, ognuno dei quali possiede una propria immunoreattività e si correla ai vari fenotipi del diabete autoimmune (26). Gli anticorpi rivolti verso l'epitopo IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ sono presenti in circa il 30% dei pazienti LADA, e la presenza di essi sembra identificare una popolazione di pazienti con caratteristiche cliniche e metaboliche maggiormente simili al DM2 (27). È stato infatti rilevato che la presenza di GADA è inversamente proporzionale al BMI dei pazienti con LADA, mentre la presenza degli IA-2A₍₂₅₆₋₇₆₀₎ aumenta con il crescere del valore del BMI (27). Ad avvalorare questa tesi, di recente, è stato dimostrato che l'immunoreattività della porzione extracellulare dell'anticorpo IA-2, che comprende anche parte del segmento IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎, correla in maniera significativa con un diabete autoimmune fenotipicamente simile al DM2 rispetto all'immunoreattività nei confronti del frammento IA-2ic tipica di un diabete autoimmune con un profilo clinico "DM1 simile" (23). Nella tabella 1 è riportato un "update" sulle conoscenze relative al LADA, la caratterizzazione di questa forma di diabete è stata possibile grazie ai numerosi studi effettuati negli ultimi anni e in particolare allo studio NIRAD.

Tabella 1 ◆ **Update delle conoscenze relative al LADA**

TOPIC	CONOSCENZE SINO AL 2017	CONOSCENZE ATTUALI
Definizione di LADA	Definizione dell'IDS del 2005 (8)	Definizione dell'IDS del 2005 (8)
Genetica	La genetica del LADA è a metà strada tra DM1 e DM2 (15). La maggior parte degli studi sono spesso condotti in una singola popolazione e con un piccolo sample size (42).	Il primo <i>genome-wide association study</i> ha messo definitivamente in luce che il LADA è una forma di DM1 con minore carico genetico (16). L'associazione di TCF7L2 con LADA è stata messa in discussione (28).
Fisiopatologia	Il processo infiammatorio pancreatico è stato evidenziato nel LADA mediante scintigrafia pancreatica (20). Il livello dei GADA differenzia il LADA in sottotipi (5). primi studi che mostrano che differenti epitopi dell'anticorpo IA-2 differiscono tra DM1 e LADA (26-27).	Attualmente è disponibile uno studio fisiopatologico sul pancreas di pazienti affetti da LADA che mostra l'infiltrazione delle cellule immunitarie (cellule T CD8+ e macrofagi) (1). L'affinità dei GADA, oltre al livello, può differire a seconda del fenotipo clinico (28). Studi di gruppi indipendenti rafforzano l'ipotesi di differenti "epitope spreading" di IA2 e GAD65 (28).
Complicanze	Pochi studi sottostimati e perlopiù trasversali sul rischio di complicanze microvascolari nel LADA possono variare a seconda della durata di malattia (42). La malattia macrovascolare nel LADA risulta simile al DM2 nonostante alcune differenze nelle caratteristiche metaboliche (42).	Studi longitudinali a lungo termine mostrano: <ul style="list-style-type: none"> • Tassi inferiori di eventi cardiovascolari maggiori nei LADA rispetto al DM2, spiegati dal migliore profilo cardiometabolico nei LADA (11). • Il rischio di complicanze microvascolari è inferiore nei LADA rispetto al DM2 alla diagnosi, ma influenzato a lungo termine dal peggiore controllo metabolico (12).

Abbreviazioni: LADA: diabete autoimmune latente dell'adulto; IDS: Società di Immunologia del Diabete; DM1: diabete tipo 1; DM2: diabete tipo 2; GWAS: studio di associazione genome wide; GADA: anticorpi anti acido glutammico decarbossilasi; IA-2: anticorpo anti tirosina fosfatasi 2

TERAPIA DEL LADA: FOCUS SUL DOCUMENTO DI CONSENSO DEL PANEL DI ESPERTI

I soggetti affetti da LADA sono trattati con i medesimi strumenti terapeutici utilizzati per il DM2, anche perché la maggior parte dei pazienti LADA sono inizialmente inquadrati come pazienti affetti da DM2. Soltanto di recente un panel di esperti ha fornito il primo documento di consenso a riguardo (28).

In questa rassegna, riassumeremo le principali evidenze scientifiche ad oggi disponibili circa la terapia del LADA (Tab. 2), sottolineando quanto sia cruciale, in particolare per questa forma di diabete, un corretto inquadramento delle caratteristiche cliniche del singolo paziente al fine di personalizzare al meglio le scelte terapeutiche.

DIETA

La terapia medica nutrizionale è parte integrante del trattamento del diabete mellito in tutte le sue forme, ed è raccomandata fin dalla diagnosi al fine di preservare o migliorare la qualità di vita e di prevenire o curare le complicanze, a breve e a lungo termine, e le comorbidità associate al diabete (29). La dietoterapia è il primo fondamentale tassello nella costruzione della corretta terapia del LADA. Nella sua eterogeneità, questa forma di diabete si associa a fattori che favoriscono l'insulino-resistenza e il DM2, come il sovrappeso o l'obesità (30). Pertanto, le strategie nutrizionali (e come vedremo di seguito anche farmacologiche) per il raggiungimento del controllo ponderale e glicemico adottate nel

DM2 potrebbero essere le stesse per il LADA. Una recente revisione della letteratura ha riassunto i potenziali fattori di rischio ambientali, legati allo stile di vita, per il LADA, identificando insulino-resistenza ed obesità come elementi promuoventi la sua insorgenza (31) ed ipotizzando che le stesse modifiche dello stile di vita adottate per la prevenzione e cura del DM2 possano aiutare anche nella prevenzione e cura del LADA. In particolare, un aumentato rischio di LADA è stato documentato nei forti consumatori di caffè (≥ 4 tazze/die), soprattutto in pazienti con genotipo HLA ad alto rischio (32), e nei consumatori di bevande zuccherate (assunzione giornaliera di più di 400 ml al giorno di bevande zuccherate) (33).

La dietoterapia nel LADA è inoltre necessaria per adeguare il trattamento insulinico, laddove necessario, all'apporto di nutrienti.

VITAMINA D

Dati clinici recenti hanno suggerito che nel diabete autoimmune l'aggiunta della vitamina D, nelle sue diverse formulazioni, possa espletare un'azione immunomodulatrice sulle isole di Langherans, proteggendo quindi la β -cellula dalla distruzione immuno-mediata (34). A questo proposito, la vitamina D₃ in aggiunta a saxagliptin potrebbe aiutare a mantenere la funzione delle cellule β -pancreatiche nei LADA (35). È stato anche dimostrato che la combinazione di terapia insulinica e 1-alfa OH D₃ (alfacalcidiolo) potrebbe associarsi ad un incremento dei livelli di C-peptide basale a digiuno nel 70% dei pazienti LADA, rispetto ai pazienti trattati con la sola insulina (36), e ad un allungamento del tempo di insulino-indipendenza (37). Il razionale quindi dell'utilizzo della vitamina D come terapia adiuvante immunomodulante nel diabete autoimmune, ivi compreso il LADA, potrebbe risiedere nella sua potenziale capacità di ripristinare la tolleranza immunitaria, nel contrastare la risposta autoimmune, nel rallentare la progressione della malattia e nel conservare la massa e la funzione β -cellulare (34). Tuttavia, al momento studi clinici sull'efficacia della vitamina D come agente immunomodulatore nel diabete autoimmune hanno portato a risultati inconcludenti rendendo necessari studi specificamente condotti nella popolazione affetta da LADA.

METFORMINA

La metformina è la pietra miliare ed il farmaco di prima scelta nella terapia del DM2 (38), in quanto sicuro, efficace, poco costoso e potenzialmente in grado di ridurre il rischio di decesso ed eventi cardiovascolari maggiori (39). Come già commentato, la maggior parte dei soggetti LADA riceve una errata diagnosi di DM2 ed un primo approccio terapeutico con metformina, prima del corretto inquadramento diagnostico. Sebbene ci siano poche evidenze in merito all'utilizzo di metformina nei pazienti con LADA, non ci sono evidenze scientifiche che ne controindichino l'utilizzo. È stato recentemente dimostrato come la metformina, così come accade nel DM2, sia in grado di incrementare l'insulino-sensibilità anche nel DM1 (40) e di migliorare alcuni fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo e/o l'assetto lipidico, anche alla luce delle ultime evidenze sugli effetti anti-aterogeni del farmaco (41). Restano comunque limitate le evidenze sugli effetti a lungo termine sul compenso glicemico nel diabete autoimmune. Al momento non risulta disponibile alcun trial clinico randomizzato controllato circa l'efficacia della metformina sul compenso glicometabolico e sulla funzionalità β -cellulare nei pazienti con LADA.

SECRETAGOGHI

Sebbene le evidenze scientifiche relative all'utilizzo di solfuniluree nei soggetti affetti da LADA (42) non siano numerose, gli studi in merito hanno comunque rilevato una stretta e significativa associazione tra il loro utilizzo ed un rapido declino della funzione β -cellulare in termini di riduzione dei livelli basali e post prandiali di C-peptide, con conseguente necessità di terapia insulinica sostitutiva precoce (43-44) a causa di scompenso glicemico (45). Le sulfaniluree sono dunque da evitare nel trattamento dei LADA.

Tabella 2 ♦ **Vantaggi e svantaggi delle diverse scelte terapeutiche per la gestione del diabete autoimmune dell'adulto (LADA)**

FARMACO	VANTAGGI	SVANTAGGI
Vitamina D	Proprietà immunomodulatorie	Evidenze contrastanti sulla sua efficacia nel diabete
Metformina	Basso costo Utile nei LADA con insulino resistenza	Evidenze limitate nei LADA
Tiazolidinedioni	Potenziale ruolo nel preservare la β -cellula Effetti anti-apoptotici β -cellulare Utile negli individui con elevata insulino resistenza	Incremento ponderale Nessun effetto sui soggetti magri Ritenzione idrica
Solfuniluree	Basso costo	Rischio di ipoglicemia Esacerbazione dell'autoimmunità Depauperamento della funzionalità β -cellulare
Acarbosio	Utile nel controllo glicemico post-prandiale	Nessuna evidenza nei LADA Frequenti eventi collaterali gastrointestinali
DPP-IV inibitori	Proprietà immunomodulatorie Potenziale ruolo nel preservare sopravvivenza e la funzione delle cellule β	Effetti minimi ipoglicemizzanti Studio prospettici con piccola campionatura ed al momento inconclusivi
GLP-1 agonisti recettoriali	Buoni effetti su HbA _{1c} e sui marcatori della funzione delle cellule β	Effetti collaterali gastrointestinali Evidenze limitate nel LADA
SGLT-2 inibitori	Effetti benefici cardiovascolari e renali	Rischio di chetoacidosi euglicemica Evidenze limitate nel LADA
Insulina	Sicurezza ed efficacia provata Soppressione dell'autoimmunità Possibili benefici cardiovascolari nel LADA	Rischio di ipoglicemia e di incremento ponderale

Abbreviazioni: DPP4, dipeptidil peptidasi 4; GLP1, peptide 1 simile al glucagone; SGLT2, co-trasportatore sodio-glucosio

ACARBOSIO

Attualmente, non sono presenti in letteratura evidenze scientifiche in merito all'utilizzo di inibitori delle alfa-glucosidasi nei pazienti LADA. Tuttavia, sono stati condotti un modesto numero di studi clinici controllati volti a valutare l'efficacia dell'acarbosio come terapia di combinazione all'insulina nel DM1. Tali studi concludevano che l'aggiunta di acarbosio alla terapia insulinica poteva tradursi in una riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali, del fabbisogno insulinico giornaliero ed in un miglioramento del quadro lipidico, nonostante effetti avversi gastrointestinali (diarrea, flatulenza) che spesso interferiscono sull'aderenza alla terapia (46-48).

TIAZOLIDINEDIONI

Pochi sono gli studi sull'utilizzo dei tiazolidinedioni in pazienti LADA, i quali tuttavia hanno evidenziato un loro potenziale effetto protettivo anti-apoptotico sulla β -cellula (49). In considerazione degli effetti insulino-sensibilizzanti degli agonisti del PPAR-gamma, tale classe di farmaci potrebbe essere ideale per il trattamento dei pazienti LADA insulino-resistenti. Tuttavia, l'eventuale rischio di fratture ossee, di edema maculare e di incremento ponderale ad essi connesso potrebbe limitarne l'utilizzo.

DPP4I

Alcuni studi hanno suggerito un ruolo positivo nel miglioramento del controllo glicemico e nella preservazione della funzione β -cellulare da parte dei farmaci che agiscono sul sistema delle incretine (44, 50-53). È stato, ad esempio, dimostrato che nei pazienti LADA il sitagliptin modifica il fenotipo T cellulare, aumentando le cellule T helper 2, protettive, e diminuendo le cellule T helper 17, patogene, risultando anche in un miglioramento del controllo glicemico (54). In un recente studio effettuato su 64 pazienti LADA (55) è stato confrontato il livello di C-peptide dopo stimolo con glucagone a seguito di 21 mesi di trattamento con insulina vs sitagliptin. Il controllo metabolico durante l'intervento non differiva tra i due bracci di trattamento e la funzione β -cellulare post-intervento era simile tra i due gruppi di pazienti. Inoltre, i livelli di C-peptide erano significativamente peggiorati nel gruppo di pazienti con alti livelli di anticorpi GADA, indipendentemente dal trattamento. Di contro, un altro studio, benché condotto su un numero limitato di pazienti ($n=30$), ha rilevato come l'aggiunta di sitagliptin alla terapia insulinica, potesse avere un effetto benefico sul declino del C-peptide rispetto al trattamento con la sola insulina (50). In un'analisi post-hoc di dati aggregati di cinque studi randomizzati e controllati con placebo condotti su un totale di 2709 pazienti, il trattamento con saxagliptin ha migliorato la funzione β -cellulare, come valutato dall'HOMA2- β e dal C-peptide postprandiale, sia nei pazienti GADA-positivi che in quelli GADA-negativi (51). Un altro recente studio ha dimostrato, come la terapia combinata con vitamina D₃ + saxagliptin possa contribuire a preservare la funzione delle β -cellule pancreatiche nei pazienti con LADA (35). Sebbene questi studi presentino diversi limiti (ad esempio la piccola dimensione del campione, i brevi periodi di follow-up, l'eterogeneità tra gli studi), gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 rappresentano una potenziale arma terapeutica per una gestione efficace del LADA.

GLP1-RA

I potenziali benefici degli agonisti recettoriali del GLP1 (GLP-1RA) nei pazienti con LADA sono stati recentemente valutati in un'analisi post-hoc di studi randomizzati di fase 3 (AWARD-2, -4 e -5) facenti parte del programma di sviluppo clinico del farmaco dulaglutide nel trattamento del DM2. Lo studio ha mostrato che dulaglutide (un agonista del recettore del GLP-1 somministrato una volta alla settimana) ha ridotto significativamente i livelli di HbA_{1c} e aumentato i markers di funzione β -cellulare nei pazienti definiti LADA (GADA positivi) (56). Il trattamento con dulaglutide, in particolare, ha determinato una diminuzione sovrapponibile dei valori di HbA_{1c} nei pazienti GADA-negativi e GADA-positivi ad 1 anno dalla diagnosi, rilevandosi di poco più efficace nei pazienti LADA con bassi livelli di autoanticorpi rispetto a quelli con elevati livelli di autoanticorpi (56). Altri studi hanno tuttavia evidenziato una peggior risposta glicemica agli analoghi del GLP-1RA exenatide e liraglutide in un piccolo gruppo di pazienti ($n=19$) con positività autoanticorpale e bassi livelli di C-peptide a digiuno ($0,25$ nmol/L) (57). Sono comunque necessari studi su larga scala, prospettici e randomizzati con follow-up a lungo termine per confermare l'efficacia dei GLP-1RA nel preservare il controllo metabolico e nel ritardare la progressione verso la dipendenza da insulina nel LADA.

SGLT2I

Un'opzione terapeutica promettente nella terapia del LADA potrebbe essere l'uso di inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) per il loro potenziale ruolo nella rigenerazione delle β -cellule e nella capacità di ridurre l'HbA_{1c} (58-59), ma i dati disponibili sono ancora scarsi e il rischio di possibile chetoacidosi non deve essere trascurato. Sebbene non siano stati condotti studi di intervento su pazienti con LADA, studi clinici internazionali, multicentrici e randomizzati su oltre 5.000 pazienti con DM1 confermano l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di SGLT2i a regimi insulinici esistenti (58-61) in pazienti con diabete autoimmune. Dapagliflozin, è stato recentemente approvato dall'Agenzia europea dei medicinali per l'uso in adulti con DM1, con BMI di almeno 27 kg/m² e che non siano riusciti a ottenere un controllo glicemico adeguato nonostante la terapia insulinica ottimale. L'approvazione si è basata sui dati degli stu-

di clinici di fase III DEPICT. L'inibizione dell'SGLT in aggiunta alla terapia insulinica conferisce ulteriori benefici in termini di riduzione dell'HbA_{1c}, di riduzione della variabilità del glucosio, di riduzione del peso, sebbene contenuta e di ridotte dosi giornaliere totali di insulina, senza aumentare il rischio di ipoglicemia. Tuttavia, nel diabete autoimmune esiste un rischio maggiore di chetoacidosi, spesso non associata a iperglicemia, soprattutto nei pazienti non in sovrappeso. Questa caratteristica è di particolare importanza in quei pazienti LADA con livelli di C-peptide medi o bassi, soprattutto se non trattati con insulina. L'SGLT2i potrebbe mascherare i segni di una progressione verso la carenza di insulina (che spesso si presenta come iperglicemia post-prandiale) e tuttavia aumentare il rischio di chetoacidosi. Pertanto, quando si decide di iniziare una terapia con SGLT2i nei pazienti con LADA, questi devono essere avvisati circa l'importanza di monitorare la chetosi, misurando la chetonemia e/o la chetonuria regolarmente, anche giornalmente, come raccomandato (62), e di interrompere l'SGLT2i prima di programmare procedure chirurgiche o in condizioni metabolicamente stressanti associate con potenziali sintomi o segni di chetoacidosi. L'uso approvato degli SGLT2i sia in pazienti con DM2 che in pazienti con DM1 selezionati, in particolare quelli in sovrappeso, suggerisce che potrebbero essere agenti promettenti anche per il trattamento del LADA. Tuttavia, sono necessari altri studi per confermare tale affermazione.

INSULINA

È noto che la terapia insulinica precoce è in grado di preservare la funzione delle cellule β (63). I pazienti con LADA hanno, per definizione, una discreta funzione β -cellulare residua al momento della diagnosi e, in generale, una lenta progressione verso la dipendenza da insulina. Una questione importante e ancora dibattuta è se per questi pazienti la terapia insulinica debba essere o meno un trattamento precoce (64). Difatti, non esistono molti dati da studi randomizzati e controllati con una durata sufficiente del follow-up per trarre una conclusione. Dati a sostegno dell'efficacia di un trattamento insulinico precoce nel trattamento del LADA provengono da un'analisi post-hoc dello studio UKPDS, che sembra suggerire una riduzione della mortalità cardiovascolare nel sottogruppo di pazienti positivi agli autoanticorpi trattati con insulina sin dalla diagnosi (11). Questo risultato dovrebbe però essere valutato in studi interventistici controllati randomizzati, in particolare alla luce dei benefici cardiovascolari che sono stati osservati con alcune nuove classi di farmaci euglicemizzanti. Inoltre, nonostante queste evidenze, è ancora difficile determinare il momento più adatto per iniziare la terapia insulinica ed il giusto regime di terapia insulinica. L'insulina, dunque, è spesso la scelta terapeutica più frequente nei pazienti con LADA per la sua comprovata efficacia sia nel controllo dell'iperglicemia che nel preservare le β -cellule. Tuttavia, in alcuni pazienti che mostrano un fenotipo resistente all'insulina e con una buona riserva di cellule β , l'insulina, che è associata ad un aumentato rischio di ipoglicemia e ad aumento di peso, potrebbe non essere la migliore strategia terapeutica.

QUALE ALGORITMO TERAPEUTICO? VERSO LA PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA DEL LADA

Obiettivo generale di un approccio personalizzato per la gestione del LADA è quello di ottenere un buon controllo metabolico e preservare la funzione delle cellule β . È importante sottolineare che, per una corretta personalizzazione della terapia, il primo passo è stabilire le caratteristiche cliniche e fisiopatologiche del singolo paziente, per poi poter scegliere il percorso terapeutico più adeguato.

A tal riguardo, la misurazione del C-peptide potrebbe essere d'aiuto per ottimizzare il processo decisionale per la scelta del trattamento dei pazienti con LADA. È stato infatti proposto di individuare tre categorie di pazienti LADA sulla base dei valori del C-peptide (Tab. 3):

1. Pazienti con livelli di C-peptide $<0,3$ nmol/L, per i quali è raccomandabile l'inizio della terapia insulinica multiiniettiva.
2. Pazienti con valori di C-peptide $\geq 0,3$ e $\leq 0,7$ nmol/L ("zona grigia"), per i quali si consiglia di seguire le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) per il trattamento

Tabella 3 ◆ Valori del C-peptide e raccomandazioni terapeutiche

MARCATORE	VALORE C-PEPTIDE	RACCOMANDAZIONE
C-peptide	<0,3 nmol/L	Iniziare trattamento insulinico multiinieiettivo
	≥0,3 e ≤0,7 nmol/L ("zona grigia")	Iniziare trattamento secondo le linee guida ADA/EASD come per il DM2, evitando sulfaniluree; e considerare l'uso di insulina basale in combinazione con GLP1-RA o SGLT2i se HbA1c >9%
	>0,7 nmol/L	Iniziare trattamento secondo le linee guida ADA/EASD come per il DM2; monitorare C-peptide nel tempo

del DM2, evitando i farmaci ipoglicemizzanti che possono avere un effetto negativo sul deterioramento della funzione β -cellulare. È consigliabile da subito l'utilizzo della terapia insulinica in combinazione ad altre terapie con dimostrata efficacia nella prevenzione delle complicanze del diabete, se HbA1c >9%. Il follow-up dei pazienti in questa categoria dovrebbe avvenire almeno ogni 6 mesi. Inoltre, è importante sottolineare che molti pazienti affetti da DM1 ad esordio in età adulta presentano al momento della diagnosi livelli di C-peptide simili ai pazienti con LADA; pertanto i pazienti con marcata iperglicemia potrebbero dover iniziare sin da subito una terapia insulinica multiinieettiva con uno stretto follow-up della terapia.

3. Pazienti con valori di C-peptide >0,7 nmol/L, per i quali è raccomandabile seguire le linee guida dell'American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) per il trattamento del DM2, con la differenza che nei pazienti con LADA dovrebbe essere eseguita frequentemente la determinazione del C-peptide, soprattutto in caso di peggioramento del controllo metabolico.

La metformina è raccomandata nei pazienti GADA-positivi (in particolare se obesi) che non possono essere "controllati" con la sola dieta. L'aggiunta di altri agenti ipoglicemizzanti, come i farmaci incretino mimetici (GLP-1RA o DPP-4i), TZD e SGLT2i, può conferire alcuni vantaggi aggiuntivi, ad es. perdita di peso, protezione cardiovascolare/renale.

CONCLUSIONI

L'identificazione ed il trattamento del LADA pongono i medici dinanzi a delle sfide cliniche significative. Alcuni progressi rilevanti nella comprensione della fisiopatologia e delle implicazioni cliniche di tale forma di diabete sono stati compiuti molto recentemente, ma, nonostante il progresso della ricerca, il problema clinico di come gestire i pazienti con il LADA non è stato ancora del tutto risolto. Gli obiettivi della terapia ideale dovrebbero essere la preservazione delle cellule β -pancreatiche residue, il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico, il dilazionamento o la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. Tuttavia, l'elevata eterogeneità del LADA rende molto difficile identificare la terapia ottimale per questa forma di diabete. La soluzione preferibile potrebbe essere un approccio individualizzato, con una terapia su misura basata sulle caratteristiche dei singoli pazienti.

Ringraziamenti

Un particolare ringraziamento alla Fondazione Diabete e Ricerca della Società Italiana di Diabetologia che ha permesso la realizzazione del progetto NIRAD, e a tutti i centri per la cura del diabete in Italia che hanno consentito il reclutamento dei pazienti con DM2.

BIBLIOGRAFIA

1. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 15: 635-650, 2019.
2. Tuomi T, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*, 1993. doi: 10.2337/diab.42.2.359.

3. Hawa MI, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care* 36: 908-13, 2013.
4. Pozzilli P, Peralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab* 33: 147-159, 2018.
5. Buzzetti R, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30: 932-8, 2007.
6. Kazi AA, Blonde L. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(77)92735-0.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 42: S13-S28, 2019.
8. Fourlanos S, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48: 2206-12, 2005.
9. Tuomi T, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 48: 150-7, 1999.
10. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2003. doi: 10.1023/A:1025148211587.
11. Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR. Long-term Risk of Cardiovascular Disease in Individuals with Latent Autoimmune Diabetes of Adults (UKPDS 85). *Diabetes Obes Metab*, 2019. doi:10.1111/dom.13788.
12. Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: a post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 206-215, 2020.
13. Zampetti S, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3759-65, 2012.
14. Zampetti S, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol* 171: 697-704, 2014.
15. Andersen MK, Hansen T. Genetic Aspects of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Mini-Review. *Curr Diabetes Rev* 15: 194-198, 2018.
16. Cousminer DL, et al. First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes Care* 41: 2396-2403, 2018.
17. Pettersen E, Skorpen F, Kvaløy 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* 59: 302-10, 2010.
18. Andersen MK, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* 57: 1859-68, 2014.
19. Zampetti S, et al. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med* 27: 701-4, 2010.
20. Signore A, et al. Detection of insulinitis by pancreatic scintigraphy with 99mTc-Labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care*, 2015. doi: 10.2337/dc14-0580.
21. Yoon JW, Jun HS. Autoimmune destruction of pancreatic β cells. *American Journal of Therapeutics*, 2005. doi: 10.1097/01.mjt.0000178767.67857.63.
22. Liu L, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer gad antibodies: Similar disease progression with type 2 diabetes :A nationwide, multicenter prospective study (lada china study 3). *Diabetes Care*, 2015. doi: 10.2337/dc14-1770.
23. Hernandez M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord* 15(1), 2015.
24. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas* 137: 37-44, 2020.

25. Lampasona V, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care* 33: 104-8, 2010.
26. Tiberti C, et al. Identification of tyrosine phosphatase 2(256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: the non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes* 57: 1276-83, 2008.
27. Buzzetti R, et al. Tyrosine phosphatase-related islet antigen 2(256-760) autoantibodies, the only marker of islet autoimmunity that increases by increasing the degree of BMI in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 38: 513-20, 2015.
28. Buzzetti R, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*, 2020. doi: 10.2337/dbi20-0017.
29. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020. doi: 10.2337/dc20-S003.
30. Carlsson S, Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Front Physiol*, 2019. doi: 10.3389/fphys.2019.00320.
31. Carlsson S. Environmental (Lifestyle) Risk Factors for LADA. *Curr Diabetes Rev* 15: 178-187, 2019.
32. Rasouli B, et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study. *Diabetes Metab*, 2018. doi: 10.1016/j.diabet.2018.05.002.
33. Löfvenborg JE, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2016. doi: 10.1530/EJE-16-0376.
34. Infante M, et al. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*, 2019. doi:10.3390/nu11092185.
35. Zhang Z, et al. Adding vitamin D₃ to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β -cell function in LADA patients: A 1-year pilot study. *Diabetes Metab Res Rev*. e3298, 2020. doi: 10.1002/dmrr.3298.
36. Li X, et al. Protective effects of 1- α -hydroxyvitamin D₃ on residual β -cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*, 2009. doi:10.1002/dmrr.977.
37. Rapti E, et al. Combined treatment with sitagliptin and vitamin D in a patient with latent autoimmune diabetes in adults. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Reports*, 2016. doi: 10.1530/edm-15-0136.
38. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020. doi: 10.2337/dc20-S009.
39. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589 (2008).
40. Cree-Green M, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. doi: 10.1210/jc.2019-00129.
41. Livingstone R, Boyle JC, Petrie JR. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4364-6.
42. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13: 674-686, 2017.
43. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 83: 54-60, 2009.
44. Johansen OE, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 37: e11-2, 2014.
45. Maruyama T, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2115-21, 2008.
46. Sels JPJE, Verdonk HER, Wolffenbuttel BHR. Effects of acarbose (Glucobay®) in persons with type 1 diabetes: A multicentre study. *Diabetes Res Clin Pract*, 1998. doi: 10.1016/S0168-8227(98)00070-9.

47. Riccardi G, et al. Efficacy and safety of acarbose in the treatment of Type 1 diabetes mellitus: A placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Diabet Med*, 1999. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00047.x.
48. Ziaee A, Esmailzadehha N, Honardoost M. Comparison of adjunctive therapy with metformin and acarbose in patients with Type-1 diabetes mellitus. *Pakistan J Med Sci*, 2017. doi: 10.12669/pjms.333.12669.
49. Zhou Z, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 21: 203-8, 2005.
50. Zhao Y, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E876-80, 2014.
51. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*, 2016. doi: 10.1002/dmrr.2717.
52. Fusco J, et al. GLP-1/Exendin-4 induces β -cell proliferation via the epidermal growth factor receptor. *Sci Rep* 7(9100), 2017.
53. Kawamori D, et al. GLP-1 signalling compensates for impaired insulin signalling in regulating beta cell proliferation in β IRKO mice. *Diabetologia*, 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4303-6.
54. Wang X, et al. Altered T-cell subsets and transcription factors in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A 1-year open-label randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*, 2019. doi: 10.1111/jdi.12873.
55. Hals IK, et al. Investigating optimal β -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. *Diabetes, Obes Metab* 21: 2219-2227, 2019.
56. Pozzilli P, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes, Obes Metab* 20: 1490-1498, 2018.
57. Jones AG, et al. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2016. doi: 10.2337/dc15-0258.
58. Cheng STW, Chen L, Li SYT, Mayoux E, Leung PS. The effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on pancreatic β -cell mass and glucose homeostasis in type 1 diabetes. *PLoS One*, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0147391.
59. Mathieu C, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2018. doi: 10.2337/dc18-0623.
60. Dandona P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: The DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care*, 2018. doi: 10.2337/dc18-1087.
61. Rosenstock J, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE trials. *Diabetes Care*, 2018. doi: 10.2337/dc18-1749.
62. Danne T, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019. doi: 10.2337/dc18-2316.
63. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 164: 239-45, 2011.
64. 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.