

# il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023



## – RASSEGNE

L'eterogeneità del diabete autoimmune

Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1

Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata

## – EDITORIALI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

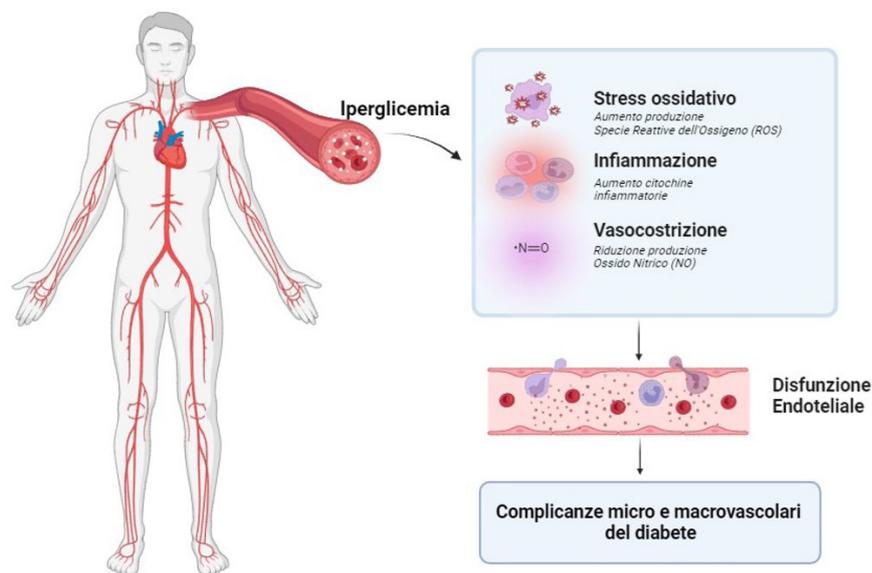
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

## Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## CONSIGLIO DIRETTIVO SID

### Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

### Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

### Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

**Ricordando Simona**

*di Anna Solini*

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

153 **L'eterogeneità del diabete autoimmune**

*Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti*

162 **Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1**

*Niccolò Pellegrini, Giulia Leanza e Paolo Pozzilli*

173 **Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata**

*Antonella Marucci, Rosa Di Paola, Claudia Menzaghi e Vincenzo Trischitta*

184 – **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

**Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante**

*Matteo Monami*

191 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale**

193 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

196 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito**

*Miriam Longo, Antonietta Maio, Graziella Botta, Paola Caruso, Katherine Esposito*

213 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

**Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva**

*Marco Grasso, Vera Frison, Nino Cristiano Chillelli, Alessio Filippi, Giorgia Costantini, Cristina Vilotti, Natalino Simioni*

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023

## **Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

## **Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-326-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2303

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

## **Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

## *Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

# L'eterogeneità del diabete autoimmune

## *Heterogeneity of autoimmune diabetes*

Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2303a>

### ABSTRACT

*Autoimmune diabetes is a heterogeneous disease, encompassing both type 1 diabetes, characterized by fast progression towards an insulin-dependent state, and latent autoimmune diabetes in adults (LADA), considered a less severe form of autoimmune diabetes with a mild metabolic decompensation. An extensive genetic, phenotypic, and humoral heterogeneity is recognized even within the group of people with LADA. In this review, we discuss the pathological and clinical heterogeneity of autoimmune diabetes, highlighting the current understanding and gaps in knowledge.*

### KEYWORDS

*Heterogeneity, autoimmune diabetes, type 1 diabetes, autoimmune diabetes, personalized medicine.*

### INTRODUZIONE

Il diabete autoimmune è una patologia eterogenea caratterizzata da una patogenesi poligenica e multifattoriale, che conduce a diverse manifestazioni cliniche della malattia. Sebbene l'esordio classico del diabete di tipo 1 sia caratterizzato da sintomi acuti e da una rapida progressione verso uno stato di insulino-dipendenza, la maggior parte dei pazienti con diabete autoimmune dell'adulto presenta un processo autoimmune meno grave ed uno scompenso metabolico più lieve alla diagnosi rispetto al diabete mellito di tipo 1 ad esordio giovanile (1). Tali pazienti sono definiti come affetti da diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA) (2). In accordo con i criteri della International Immunology Society (3), il LADA è diagno-

sticato in soggetti di età superiore a 30 anni che non necessitano di terapia insulinica per almeno sei mesi dopo la diagnosi nonostante la positività per uno o più autoanticorpi tipici del diabete autoimmune. Questi criteri diagnostici, ancora ampiamente utilizzati sia in ambito di ricerca che clinico, risultano però poco specifici in quanto non prendono in considerazione caratteristiche chiave come titolo auto-anticorpale, caratteristiche dell'insulite autoimmune, o velocità di perdita della riserva funzionale beta-cellulare successivamente ai primi sei mesi dopo la diagnosi. Questa generica definizione implica, quindi, che il LADA venga diagnosticato in persone con caratteristiche genotipiche, fenotipiche ed umorali molto diverse, comprendendo diversi gradi di insulino-resistenza e di autoimmunità (4). Questo può in parte spiegare la diversa collocazione nosologica del LADA da parte delle società scientifiche, venendo riconosciuto come una forma di diabete di tipo 1 dall'American Diabetes Association (5), e come una forma di diabete a se stante dalla World Health Organization (6).

Oltre all'ampia eterogeneità del LADA, l'ampliamento delle conoscenze circa l'immunopatologia del diabete di tipo 1 ha, più di recente, evidenziato l'esistenza di una eterogeneità fisiopatologica anche all'interno del diabete di tipo 1 classico, riconoscendone diversi endotipi con importanti risvolti clinici e di ricerca.

In questa rassegna verrà discussa l'eterogeneità del diabete autoimmune, considerando le sue diverse manifestazioni in un *continuum* fisiopatologico, con territori di confine in termini di patogenesi e di presentazione clini-

ca non ben definiti e talvolta sovrapposti. Nello specifico procederemo con una disamina dell'eterogeneità fisiopatologica della malattia, discutendo le evidenze emerse a tal riguardo da studi condotti sia nei soggetti con diabete di tipo 1 classico che nei soggetti con LADA, per poi discuterne le implicazioni cliniche, anche evidenziando le fondamentali differenze tra queste due forme principali di diabete autoimmune.

## ETEROGENEITÀ FISIOPATOLOGICA DEL DIABETE AUTOIMMUNE

L'eterogeneità del diabete autoimmune deriva da una complessa e variabile fisiopatologia, caratterizzata da un'interazione ancora non del tutto definita tra predisposizione genetica e fattori ambientali. È infatti opinione diffusa a livello scientifico internazionale che diversi *pathway* fisiopatologici possono condurre al diabete autoimmune, traducendosi però in diverse manifestazioni cliniche di malattia che verosimilmente necessiteranno di diversi approcci terapeutici. In quest'ottica, da alcuni anni viene utilizzato sempre più frequentemente nel diabete autoimmune il termine "endotipo", volendo suggerire l'esistenza di più processi fisiopatologici che possono concorrere all'insorgenza di una patologia, con ogni endotipo che necessita di un approccio terapeutico diverso e che determina diverse implicazioni prognostiche (7). Almeno due diversi endotipi di diabete autoimmune sono oggi proposti: l'endotipo 1 (T1DE1), caratterizzato da una età di insorgenza precoce (tipicamente inferiore ai 7 anni), insulite autoimmune molto aggressiva con estesa distruzione delle cellule beta e probabile difetto nel metabolismo della proinsulina, e l'endotipo 2 (T1DE2), caratterizzato da insorgenza in età adolescenziale o adulta, da un infiltrato linfocitario delle isole di Langerhans meno rappresentato, e da un iniziale risparmio di alcune cellule beta, con successivo declino della capacità secretoria di insulina a velocità variabile (8). Alcuni autori propongono l'esistenza di ulteriori endotipi di diabete autoimmune, suggerendo nello specifico come il LADA possa costituire un endotipo a sé di diabete autoimmune, piuttosto che una forma di T1DE2 a più lenta progressione (9). A tal proposito, saranno necessari ulteriori studi meccanicistici ed istologici per chiarire eventuali differenze nella fisiopatologia tra T1DE2 e LADA.

## Eterogeneità genetica

Se i principali geni di suscettibilità al diabete di tipo 1 si trovano nella regione HLA (*Human Leukocyte Antigen*) di classe II sul cromosoma 6p2, con la maggiore suscettibilità conferita dagli alplotipi DRB1\*03-DQB1\*0201 e DRB1\*04-DQB1\*0302, è ben riconosciuto che esiste una eterogeneità nella predisposizione genetica tra sottogruppi di pazienti con diabete autoimmune che differiscono per età di insorgenza, per velocità di progressione di malattia, o per etnia.

Ad esempio, lo studio TEDDY ha dimostrato che diversi alplotipi HLA si associano in maniera diversa sia all'età di insorgenza di malattia, che alla tipologia di primo auto-anticorpo riscontrabile nel siero dei bambini arruolati: i bambini portatori di alplotipi DRB1\*03-DQB1\*0201 erano più grandi alla diagnosi ed erano più propensi a presentare autoreattività primaria contro GAD65, mentre quelli portatori di DRB1\*04-DQB1\*0302 presentavano una età di insorgenza inferiore e mostravano autoreattività contro l'insulina come prima risposta anticorpale (10-11). Inoltre, nei casi di diabete autoimmune ad insorgenza in età adulta, l'ereditabilità della malattia è inferiore, con minori tassi di concordanza tra gemelli omozigoti, minore frequenza degli alplotipi HLA ad alto rischio e maggiore frequenza di quelli protettivi (12-13). Infine, sebbene la maggior parte degli studi genetici sul diabete autoimmune siano stati condotti su individui di etnia caucasica, studi recenti effettuati in coorti di altre etnie hanno rivelato che esiste una variabilità tra gruppi etnici nel rischio genetico conferito dagli alleli HLA (14).

L'eterogeneità genetica del diabete autoimmune impatta significativamente sulla attendibilità e, quindi, sull'applicabilità, degli score di rischio genetico (*genetic risk score*, GRS) per diabete di tipo 1 in diversi contesti. Ad esempio, i GRS per diabete di tipo 1 hanno un basso potere predittivo di malattia per il diabete autoimmune ad insorgenza in età adulta. Inoltre, devono essere sviluppati e applicati GRS specifici per le diverse etnie (14).

Anche la suscettibilità genetica al LADA differisce in parte da quella al diabete di tipo 1 classico. Sebbene anche la prima sia legata a molti dei geni associati al diabete di tipo 1 classico, come HLA, PTPN22, INS o CTLA4 (15-17), il LADA condivide diverse caratteristiche genetiche con il diabete di tipo 2. Le varianti del gene TCF7L2 sono state associate al LADA, soprattutto nei pazienti con un basso titolo di GADA (18). Anche il gene FTO è stato associato

al LADA, ma in misura minore rispetto a TCF7L2. Queste associazioni suggeriscono che nella popolazione con LADA si possono ritrovare caratteristiche genetiche predisponenti sia al diabete di tipo 1 che al diabete di tipo 2.

### Eterogeneità umorale

La presenza di specifici autoanticorpi sierici diretti contro la GAD65 (GADA), contro la tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2A), contro l'insulina nativa (IAA), o contro il trasportatore dello zinco ZnT8 costituisce il principale marcatore clinico che consente di porre diagnosi di diabete autoimmune (5).

Esiste tuttavia un'eterogeneità in termini di titolo, di numero e di tipo degli autoanticorpi ritrovabili nel siero dei pazienti con diabete autoimmune, che si correla con diverse caratteristiche cliniche e che, in alcuni casi, potrebbe anche indicare una diversa fisiopatologia dell'autoimmunità contro le cellule beta. Lo studio NIRAD, finanziato dalla SID, ha dimostrato una distribuzione bimodale del titolo dei GADA nei pazienti con LADA, identificando così due sottopopolazioni, "a basso" e "ad alto" titolo GADA, con differenti caratteristiche cliniche (come discusso più avanti in questa rassegna - vedi paragrafo *Eterogeneità clinica nei pazienti con LADA*) (19). Le differenze tra le due sottopopolazioni sono state confermate da studi genetici che hanno riportato una diminuzione delle frequenze dei genotipi HLA a rischio alto e moderato passando da un titolo anticorpale alto ad uno basso (19). In maniera simile, nei pazienti con LADA anche il genotipo PTPN22 si associa con un alto titolo GADA e, viceversa, l'allele di rischio per il diabete di tipo 2, TCF7L2, si associa con un basso titolo GADA. Oltre al titolo anticorpale, anche la positività a più autoanticorpi si associa ad una maggiore intensità della risposta autoimmune e a diverse caratteristiche cliniche, che determinano poi anche un diverso rischio di complicanze macrovascolari (20-21). Inoltre, l'intensità della risposta autoimmune e della carenza insulinica sembrano essere direttamente proporzionali al numero di autoanticorpi riscontrabili nel siero dei pazienti; ovvero maggiori nei pazienti con almeno tre autoanticorpi.

Anche l'epitopo specifico riconosciuto dagli autoanticorpi può variare tra i diversi pazienti, associandosi ancora una volta a caratteristiche cliniche diverse. Tra i GADA, quelli diretti contro le regioni centrale e carbossi-terminale della proteina GAD65 sono i più predittivi della progressione verso il diabete di tipo 1 clinico (22). Quando

studiati nei pazienti LADA, i GADA specifici per le regioni centrale e carbossi-terminale, rispetto a quelli diretti contro la regione N-terminale, si riscontrano più frequentemente in pazienti più giovani, con GADA ad alto titolo, con concentrazioni sieriche di C-peptide più basse, con aumentato rischio di tiroidite autoimmune, e con maggiore propensione ad andare incontro a terapia insulinica (23). In maniera simile, l'immunoreattività contro diversi domini proteici IA2 caratterizzano distinti fenotipi di LADA. Gli autoanticorpi diretti contro il costrutto IA2<sub>(256-760)</sub>, che è diverso dal costrutto tradizionalmente riconosciuto dagli IA-2A riscontrabili nel siero delle persone con diabete di tipo 1 (IA-2A<sub>IC(605-979)</sub>), si ritrovano più frequentemente nelle persone con LADA che risultano negative per i GADA e che mostrano un fenotipo che assomiglia maggiormente al diabete di tipo 2, con maggiore BMI e maggiore circonferenza vita, e minori tassi di progressione verso l'insulino-dipendenza (24-25). Questi autoanticorpi, descritti anche in soggetti obesi e con normale tolleranza glucidica (26), sono diretti contro un costrutto della tirosina fosfatasi IA2 che comprende la porzione N-terminale extracellulare, quindi maggiormente accessibile alle cellule presentanti l'antigene rispetto alla porzione intracellulare. Anche il frammento IA-2<sub>EC(26-577)</sub> della proteina IA-2 è stato recentemente proposto come un nuovo epitopo (che tuttavia si sovrappone a IA-2<sub>(256-760)</sub>) coinvolto nell'autoimmunità pancreatica nel LADA. Come per gli autoanticorpi anti IA-2<sub>(256-760)</sub>, anche quelli contro IA-2<sub>EC(26-577)</sub> sono stati trovati in un sottogruppo di pazienti con diabete autoimmune ad esordio in età adulta con un fenotipo simile al diabete di tipo 2.

Queste osservazioni suggeriscono che gli antigeni self extra-citoplasmatici possano agire come *trigger* di autoimmunità in presenza di un basso grado di infiammazione, accelerando così la perdita di cellule beta nei pazienti obesi predisposti all'autoimmunità, mentre il riconoscimento degli antigeni intracellulari sarebbe limitata ai soggetti con una risposta immunitaria più intensa. Pertanto, lo sviluppo dell'autoimmunità nei pazienti con LADA potrebbe insorgere sia come conseguenza delle risposte infiammatorie croniche associate all'obesità, che come risultato di un *trigger* ambientale più specifico che può promuovere l'attivazione di un processo autoimmune simile a quello che si verifica nel diabete di tipo 1 (4). Infine, anche l'affinità degli autoanticorpi per i loro bersagli è stata recentemente associata ai diversi fenotipi

clinici di LADA. A tal proposito, il test di elettro-chemiluminescenza (ECL) è in grado di discriminare tra anticorpi specifici per il diabete ad alta e a bassa affinità (27). I pazienti che sono ECL-GAD65<sup>-</sup>, infatti, mostrano un fenotipo simile al diabete di tipo 2 ed una perdita di cellule beta più lenta, mentre i pazienti ECL-GAD65<sup>+</sup> mostrano una più rapida perdita della funzione delle cellule beta e richiedono un trattamento con insulina più precoce (28). Una piccola percentuale di soggetti, inoltre, risulta negativa allo screening autoanticorpale, nonostante alcune evidenze che dimostrano la presenza di una patologia autoimmune a carico delle cellule beta del pancreas. È questo il caso del T-LADA, una forma di diabete dell'adulto caratterizzato da un più rapido declino funzionale delle cellule beta rispetto al diabete di tipo 2 e dalla presenza di cellule T circolanti autoreattive nei confronti di autoantigeni pancreatici (identificate mediante ELISPOT), nonostante l'assenza dei noti autoanticorpi marcatori di diabete autoimmune (29).

#### **Eterogeneità nelle caratteristiche dell'insulite autoimmune**

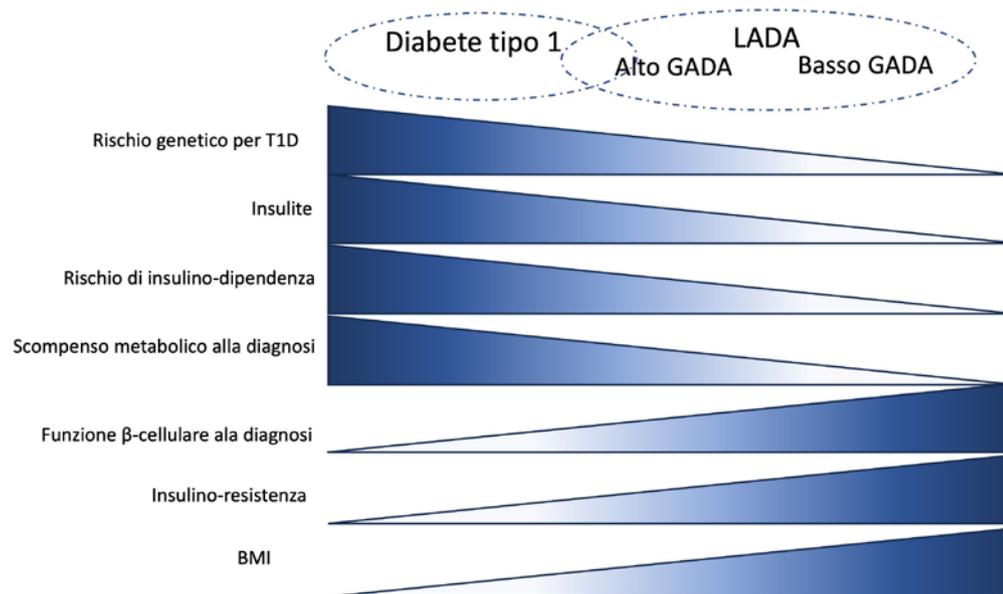
Alcuni studi hanno evidenziato come la diversa intensità del processo infiammatorio a carico delle isole di Langerhans si correli a differenti manifestazioni cliniche nei diversi pazienti affetti da diabete autoimmune. In particolare, è stato evidenziato come l'infiltrato di cellule del sistema immunitario differisca tra persone con diagnosi di diabete di tipo 1 sulla base dell'età di insorgenza (8). Immagini di immunofluorescenza elaborate su campioni di pancreas ottenuti poco dopo l'esordio di malattia da pazienti con diabete autoimmune diagnosticato in età adulta mostrano una evidente conservazione di un buon numero di cellule beta, con ridotta infiltrazione linfocitica rispetto al diabete di tipo 1 ad insorgenza in età precoce. In questi campioni, la maggior parte dei linfociti è disposta in periferia, e pochissimi sono migrati verso il nucleo dell'isolotto. Al contrario, immagini simili ottenute su campioni da pazienti pediatrici poco dopo l'esordio di diabete di tipo 1 mostrano linfociti che hanno violato la capsula dell'isolotto e molti disposti in prossimità delle cellule beta, a costituire un esteso infiltrato linfocitario, coerentemente con un più aggressivo attacco autoimmune. Anche la tipologia di linfociti infiltranti differisce in sottogruppi di pazienti con diabete autoimmune esordito ad età diverse (8, 30). Nei pazienti

con esordio prima dei 7 anni l'infiltrato infiammatorio pancreatico comprende un gran numero sia di cellule T CD8<sup>+</sup> che di cellule B CD20<sup>+</sup> (8, 30). Al contrario, in bambini con esordio dopo i 13 anni il numero assoluto di cellule T CD8<sup>+</sup> è tipicamente inferiore e le cellule B CD20<sup>+</sup> vengono ritrovate solo raramente (8, 30). Questi modelli sorprendentemente diversi sono tipici di pazienti che sviluppano diabete autoimmune in età diverse (8).

La presenza di insulite è stata dimostrata anche nei pazienti affetti da LADA. Uno studio scintigrafico del pancreas effettuato con IL-2 radiomarcata con <sup>99m</sup>Tc ha dimostrato la presenza di cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) attivate nel pancreas dei soggetti LADA, in maniera simile a quanto osservato nei soggetti con diabete di tipo 1 (31). Tuttavia, un successivo studio istologico effettuato su campioni di parenchima pancreatico ottenuti sia da soggetti con LADA che da soggetti con diabete di tipo 1 ha messo in luce alcune importanti differenze tra queste due forme di diabete autoimmune. Solo nei campioni di parenchima ottenuti dai soggetti con LADA si osservava, infatti, la presenza di zone di pancreas apparentemente risparmiate dell'infiltrato infiammatorio. Inoltre, nelle isole con infiltrato infiammatorio delle persone con LADA, rispetto a quelle delle persone con T1D, si contava un minor numero di cellule T CD8<sup>+</sup> rispetto al numero di macrofagi ed una differente espressione di citochine pro- ed anti-infiammatorie (aumentata espressione di IL-10 e diminuita espressione di TNF-alpha nel LADA rispetto al diabete di tipo 1) (32).

#### **ETEROGENITÀ CLINICA DEL DIABETE AUTOIMMUNE**

Come conseguenza dell'eterogeneità fisiopatologica discussa nei paragrafi precedenti, il diabete autoimmune si presenta come una patologia clinicamente eterogenea (Fig. 1). Se il diabete di tipo 1 classico è infatti la forma di diabete più frequente in giovane età ed è caratterizzato da un esordio acuto, ovvero con scompenso metabolico e chetosi/chetoacidosi, il diabete autoimmune dell'adulto comprende un ampio spettro di fenotipi eterogenei. Una proporzione di pazienti che si attesta su circa 10% (21) presenta infatti un esordio simile al classico diabete di tipo 1 diagnosticato in giovane età, mentre il rimanente 90% esordisce con manifestazioni cliniche più lievi, il LADA appunto.

**Figura 1** ◆ Spettro fisiopatologico e clinico del diabete autoimmune

### Differenze cliniche tra diabete di tipo 1 e LADA

Il diabete di tipo 1 si presenta con sintomi e segni legati all'iperglicemia e alla iperchetonemia, quali poliuria, polidipsia, perdita di peso, chetoacidosi. Questi sintomi sono raramente presenti, oppure presenti ma di lieve entità, alla diagnosi di LADA. Il LADA, infatti, è una forma di diabete autoimmune ad insorgenza tardiva e a più lenta progressione verso uno stato di deficit insulinico assoluto rispetto al diabete di tipo 1 classico. Come conseguenza del deficit insulinico meno importante rispetto al diabete di tipo 1, i pazienti affetti da LADA non presentano il corredo sintomatologico tipico dei pazienti con diabete di tipo 1 classico all'esordio. Più spesso, infatti, i pazienti con LADA presentano caratteristiche cliniche simili ai pazienti con diabete di tipo 2. Ciò può comportare, a volte, un'erronea classificazione dei casi di LADA, che in Italia rappresenta circa il 5% dei casi di diabete insorti in età adulta. Esistono, tuttavia, alcune caratteristiche cliniche che si associano più frequentemente ad una diagnosi di LADA rispetto al diabete di tipo 2, e che pertanto possono guidare il medico a sospettare questa forma di diabete. Tra queste: un BMI nel range del normopeso/sovrappeso, la presenza di altre patologie autoimmuni, la familiarità per patologie autoimmuni, uno scompenso metabolico all'esordio mediamente più rilevante ed un'età alla diagnosi inferiore a 50 anni. Anche altre caratteristiche, oltre alle differenti modalità di esordio, possono differen-

ziare il LADA dal diabete di tipo 1 classico. Tra queste: un BMI più elevato, presenza di insulino-resistenza, declino del C-peptide lento nel tempo, aumentato rischio cardiovascolare alla diagnosi. Inoltre, più raramente nel LADA si osserva una simultanea positività per più di un autoanticorpo diretto contro antigeni beta-cellulari.

### Eterogeneità clinica tra i pazienti con LADA

L'eterogeneità del LADA deriva dalla sua stessa definizione, in quanto diagnosticabile in qualsiasi adulto con diabete che non richieda insulina e che sia positivo per qualsiasi autoanticorpo del diabete, indipendentemente dal titolo, dal numero o dalla specificità dell'epitopo. L'eterogeneità del LADA si manifesta in diversi fenotipi clinici, che vanno da quelli caratterizzati da una prevalente resistenza all'azione dell'insulina a quelli con una prevalente carenza di insulina. Ognuno di questi fenotipi può essere associato a diversi marcatori autoimmuni e metabolici. Esistono infatti diverse evidenze che dimostrano che il titolo e il numero di autoanticorpi sono entrambi correlati a diversi fenotipi metabolici e clinici della malattia. In particolare, come discusso in precedenza, lo studio NIRAD ha dimostrato la presenza di una distribuzione bimodale del titolo GADA nella popolazione con LADA. Rispetto ai pazienti con LADA con basso titolo di autoanticorpi e/o con positività verso un solo autoanticorpo, quelli con un titolo più alto e/o con simultanea positività

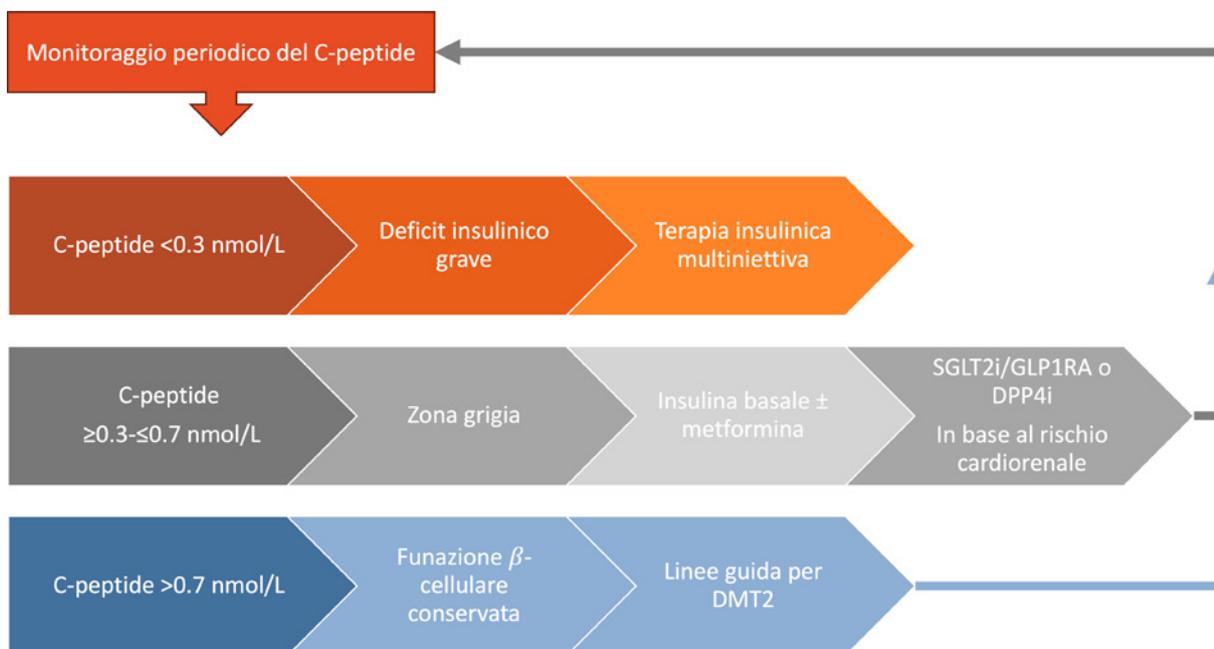
a più di un autoanticorpo si presentano di solito con peggiore scompenso glicemico, un BMI inferiore, più veloce progressione verso uno stato di insulino-dipendenza, ed una prevalenza inferiore della sindrome metabolica, con migliori livelli di colesterolo HDL e di trigliceridi e migliori valori di pressione arteriosa (19-21, 33-36). Inoltre, una maggiore frequenza di altri autoanticorpi organo-specifici - tra cui gli autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea, quelli anti surrene (anti 21-idrossilasi), gli anticorpi anti transglutaminasi tissutale e anti cellule parietali - è stato riscontrata in pazienti con LADA che avevano titoli GADA elevati rispetto a quelli con titoli bassi, confermando così l'aumentata intensità del processo autoimmune nel primo gruppo di pazienti (37). Questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni cliniche e suggeriscono uno screening regolare per altri autoanticorpi organo-specifici (indicativi di altre patologie autoimmuni) nei pazienti con LADA, soprattutto in quelli con un alto titolo dei GADA.

#### IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE DELL'ETEROGENEITÀ DEL LADA

L'ampia eterogeneità del LADA può avere importanti implicazioni terapeutiche, rendendo difficile determinare un algoritmo terapeutico *a priori*, e richiedendo un approc-

cio di medicina personalizzata che tenga conto delle caratteristiche intrinseche di ciascun paziente (4, 38). Se, infatti, la terapia insulinica è il trattamento più ovvio e sicuramente necessario in tutti i casi di diabete autoimmune con importante deficit insulinico (39), la tempistica corretta per iniziare la terapia insulinica nel LADA può variare considerevolmente a seconda del decorso naturale della malattia, in quanto, come discusso, alcune persone manterranno un'adeguata funzione delle cellule beta anche per decenni, mentre altre manifesteranno una significativa carenza di insulina più precocemente (40). Alcune caratteristiche cliniche (titolo GADA, presenza di più autoanticorpi pancreatici, età di esordio e BMI) possono aiutare a prevedere la progressione verso uno stato di insulino-dipendenza (36). Tuttavia, non ci sono ad oggi dati da studi randomizzati e controllati con una durata sufficiente del follow-up per trarre conclusioni sul momento ottimale per iniziare la terapia insulinica. A questo proposito, la concentrazione del C-peptide, che riflette la capacità endogena di secrezione di insulina, è stata proposta come marcatore clinico utile per decidere se e quando iniziare l'insulina nelle persone con LADA (41). Secondo quanto proposto in un recente *consensus report* internazionale sulla terapia del LADA, sono tre le categorie di concentrazione di C-peptide da considerare per indirizzare le scelte terapeutiche nel LADA (Fig. 2) (40, 42):

**Figura 2** ♦ Ruolo del dosaggio del peptide C nell'algoritmo terapeutico semplificato del LADA



- concentrazioni inferiori a 0.3 nmol/L (<0.9ng/ml) dovrebbero raccomandare un regime di terapia insulinica multiniettiva, come nel diabete di tipo 1 classico;
- concentrazioni tra 0.3 e 0.7 nmol/L ( $\geq 0.9$  ng/ml  $\leq 2.1$  ng/ml), considerati come valori nella zona grigia, dovrebbero indirizzare verso un algoritmo terapeutico modificato rispetto a quello raccomandato per il diabete di tipo 2, dovendo considerare di iniziare una terapia insulinica basale  $\pm$  metformina in combinazione con altre terapie con comprovati benefici di riduzione del rischio di complicanze croniche (come GLP1-RA o SGLT2i, questi ultimi consigliati solo se BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>), come da raccomandazioni per il diabete di tipo 2, e/o con possibili benefici sul C-peptide sulla base dei pochi dati presenti in letteratura (come alcune gliptine (43-45));
- concentrazioni superiori a 0.7 nmol/L (>2.1 ng/ml), dovrebbero consentire di utilizzare l'algoritmo terapeutico consigliato per il diabete di tipo 2 (39), con l'indicazione però a valutare periodicamente le concentrazioni di C-peptide per monitorare il declino della funzione beta-cellulare nel tempo e l'eventuale necessità di cambiare l'approccio terapeutico.

## CONCLUSIONI

Il numero di persone con diabete autoimmune è in crescita in tutto il mondo come conseguenza sia dell'incidenza in costante aumento che della maggiore aspettativa di vita delle persone affette (46). Questa popolazione in crescita è esposta ad un elevato rischio sia di complicanze vascolari classiche, sia di nuove complicanze emergenti (47-48), rendendo il diabete autoimmune un fardello enorme per le persone che convivono con la malattia, i loro parenti e l'intera società. Una conoscenza sempre più approfondita della malattia, sia in termini fisiopatologici che di manifestazioni cliniche, è quindi necessaria al fine di implementare nell'immediato le più giuste terapie per migliorarne gli *outcome* a lungo termine, mantenendo anche viva l'ambizione di sviluppare nuove strategie terapeutiche in grado di prevenire o curare la patologia. L'ampia eterogeneità del diabete autoimmune, maggiormente manifesta e riconosciuta nel diabete autoimmune dell'adulto, ma, come discusso, presente anche nella più classica forma ad insorgenza in età pediatrica, emerge come uno dei principali ostacoli a questi

obiettivi. Nonostante gli importanti passi avanti compiuti finora nella comprensione della immunopatologia del diabete autoimmune, sono ancora diversi gli aspetti da definire circa l'esistenza e l'impatto dell'eterogeneità patogenetica, metabolica e clinica. Dobbiamo quindi essere consapevoli che il futuro del diabete autoimmune risiede nel riconoscimento della sua complessità, nell'ottica di una medicina di precisione che possa modificare il decorso della malattia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maddaloni E, Pozzilli P. Tipo 1 e LADA in crescita: prevenzione e assistenza ottimale. In: Bonora E, Sesti G (ed). Il diabete in Italia. Bologna Bononia University Press, 2016, pp. 157-163.
2. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes* 62(2): 339-340, 2013.
3. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsen O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48(11): 2206-2212, 2005.
4. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 8; 13(11): 674-686, 2017.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45(Suppl 1): S17-38, 2022.
6. Organization WH, WHO, World Health Organization, WHO, Organization WH. Classification of diabetes mellitus, 2019.
7. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, Atkinson MA, Becker D, Bingley PJ, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 43(1): 5-12, 2020.
8. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* Jun 19, 2023.
9. Fiorina P, Pozzilli P. Unveiling a novel type 1 diabetes endotype: Opportunities for intervention. *Diabetes Metab Res Rev* 11; 38(5), 2022.
10. Krischer JP, Lynch KF, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She J-X, et al. Genetic and Environmental Interactions Modify the Risk of Diabetes-Related Autoimmunity by 6 Years of Age: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 40(9): 1194-1202. 2017.

11. Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She J-X, et al. Predictors of the Initiation of Islet Autoimmunity and Progression to Multiple Autoantibodies and Clinical Diabetes: The TEDDY Study. *Diabetes Care* 45(10): 2271-2281, 2022.
12. Mishra R, Åkerlund M, Cousminer DL, Ahlqvist E, Bradfield JP, Chesni A, et al. Genetic Discrimination Between LADA and Childhood-Onset Type 1 Diabetes Within the MHC. *Diabetes Care* 43(2): 418-425, 2020.
13. Zhu M, Xu K, Chen Y, Gu Y, Zhang M, Luo F, et al. Identification of Novel T1D Risk Loci and Their Association With Age and Islet Function at Diagnosis in Autoantibody-Positive T1D Individuals: Based on a Two-Stage Genome-Wide Association Study. *Diabetes Care* 42(8): 1414-1421, 2019.
14. Onengut-Gumuscu S, Chen W-M, Robertson CC, Bonnie JK, Farber E, Zhu Z, et al. Type 1 Diabetes Risk in African-Ancestry Participants and Utility of an Ancestry-Specific Genetic Risk Score. *Diabetes Care* 42(3): 406-415, 2019.
15. Howson JMM, Rosinger S, Smyth DJ, Boehm BO, Aldinger G, Aufschild J, et al. Genetic analysis of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes* 60(10): 2645-2653, 2011.
16. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet* 5(7): 1075-1080, 1996.
17. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 958: 337-340, 2022.
18. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, Capizzi M, Arpi ML, Tiberti C, et al. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med* 27(6): 701-714, 2010.
19. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30(4): 932-938, 2007.
20. Maddaloni E, Coleman RL, Pozzilli P, Holman RR. Long-term risk of cardiovascular disease in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (UKPDS 85). *Diabetes, Obes Metab* 21(9): 2115-2122, 2019.
21. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PLoS One* 10(8): e0131837, 2015.
22. Wyatt RC, Brigatti C, Liberati D, Grace SL, Gillard BT, Long AE, et al. The first 142 amino acids of glutamate decarboxylase do not contribute to epitopes recognized by autoantibodies associated with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 35(7): 954-963, 2018.
23. Achenbach P, Hawa MI, Krause S, Lampasona V, Jerram ST, Williams AJK, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia*, 2018.
24. Buzzetti R, Spoletini M, Zampetti S, Campagna G, Marandola L, Panimolle F, 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(3): 513-520, 2015.
25. Tiberti C, D'Onofrio L, Panimolle F, Zampetti S, Maddaloni E, Buzzetti R. Immunoreactivities Against Different Tyrosine-Phosphatase 2 (IA-2)(256-760) Protein Domains Characterize Distinct Phenotypes in Subjects With LADA. *Front Endocrinol (Lausanne)* 24; 13(June): 1-7, 2022.
26. Tiberti C, Zampetti S, Capoccia D, Campagna G, Lucantoni F, Anastasi E, et al. Evidence of diabetes-specific autoimmunity in obese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev* 34(8): e3055, 2018.
27. Yu L. Islet autoantibody detection by electrochemiluminescence (ECL) assay. *Methods Mol Biol*, 2016.
28. Zhu Y, Qian L, Liu Q, Zou J, Zhou Y, Yang T, et al. Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody Detection by Electrochemiluminescence Assay Identifies Latent Autoimmune Diabetes in Adults with Poor Islet Function. *Diabetes Metab J*, 2019.
29. Liang H, Cheng Y, Tang W, Cui Q, Yuan J, Huang G, et al. Clinical manifestation and islet  $\beta$ -cell function of a subtype of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): positive for T cell responses in phenotypic type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 56(11): 1225-1230, 2019.
30. Smith MJ, Cambier JC, Gottlieb PA. Endotypes in T1D: B lymphocytes and early onset. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 27(4): 225-230, 2020.
31. Signore A, Capriotti G, Chianelli M, Bonanno E, Galli F, Catalano C, et al. Detection of insulinitis by pancreatic

- scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled IL-2 and MRI in patients with LADA (Action LADA 10). *Diabetes Care*, 2015.
32. Jörns A J A, Wedekind D W D, Jähne J J J, Lenzen S L S, Jörns (A.J.) A, Wedekind (D.W.) D, et al. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 69(4): db190865, 2020.
  33. Yang L, Liu X, Liang H, Cheng Y, Huang G, Zhou Z. Pathophysiological characteristics in patients with latent autoimmune diabetes in adults using clamp tests: evidence of a continuous disease spectrum of diabetes. *Acta Diabetol* 56(11): 1217-1224, 2019.
  34. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J* 116(11): 1728-1732, 2003.
  35. Bacha F, Redondo MJ. Decline Pattern of Beta Cell Function in LADA: Relationship to GAD Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 105(8): e3008-9, 2020.
  36. Li X, Chen Y, Xie Y, Xiang Y, Yan X, Huang G, et al. Decline Pattern of Beta-cell Function in Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes: an 8-year Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 105(7): 2331-2340, 2020.
  37. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, 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(10): 3759-3765, 2012.
  38. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas* 137: 37-44, 2020.
  39. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46(Suppl1): S140-57, 2023.
  40. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, Leslie RD, Wong FS, Boehm BO. Adult-onset autoimmune diabetes. *Nat Rev Dis Prim* 8(1): 63, 2022.
  41. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 24(10): 1912-1926, 2022.
  42. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69(10): 2037-2047, 2020.
  43. 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.
  44. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains  $\beta$ -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(5): E876-80, 2014.
  45. Yang L, Liang H, Liu X, Wang X, Cheng Y, Zhao Y, et al. Islet Function and Insulin Sensitivity in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Taking Sitagliptin: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 106(4): e1529-41, 2021.
  46. Gregory GA, Robinson TIC, Linklater SE, Wang F, Colaguri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *lancet Diabetes Endocrinol* 10(10): 741-760, 2022.
  47. Maddaloni E, Moretti C, Del Toro R, Sterpetti S, Ievolella MV, Arnesano G, et al. Risk of cardiac autonomic neuropathy in latent autoimmune diabetes in adults is similar to type 1 diabetes and lower compared to type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Diabet Med* 38(2): e14455, 2021.
  48. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone* 125: 194-199, 2019.