

a cura di Carla Greco¹ e Luca D'Onofrio² per il gruppo YoSID

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia; ²Unità di Diabetologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma e Sapienza Università di Roma

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): quando sospettarlo e come trattarlo?

◆ Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): when to suspect it and how to treat it?

Stefano Boni¹, Eleonora Zanni¹, Carla Greco^{1,2}

¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento delle Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2501f>

ABSTRACT

We report the clinical case of a patient with obesity and an initial diagnosis of type 2 diabetes with poor beta-cell reserve, hospitalized for diabetic ketoacidosis. The evaluation of diabetic autoimmunity during the hospitalization led to the diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA), with a subsequent adjustment of pharmacological therapy by initiating insulin with a basal-bolus regimen. During outpatient visits in the following months, the introduction of Metformin and the use of flash glucose monitoring (FSG) led to a progressive improvement in glycemic control. However, the almost replacement insulin therapy was associated with a significant weight gain. Consequently, an incretin-based drug was introduced in combination with basal insulin, which allowed for the maintenance of glycemic control within target range and a reversal of the weight gain trend up to the most recent visit. The previous suspension of insulin therapy, likely the precipitating event of the diabetic ketoacidosis, highlights the importance of an early diagnosis of LADA for a correct pharmacological management of the disease. The diagnosis itself may be often challenging and concomitant factors, such as obesity, may be misleading in the correct assessment of this pathology. Moreover, the phenotyping of the patient with LADA through the measurement of autoantibodies and the weight management have a key role to ensure a good management of the disease.

KEYWORDS

Autoimmune diabetes, LADA, pancreatic reserve, ketoacidosis.

INTRODUZIONE

In data 12 ottobre 2024 si è tenuto a Bologna il Congresso Interassociativo SID-AMD della Regione Emilia-Romagna dal titolo “Prevenzione e cura: un ponte fra presente e futuro” con la coordinazione scientifica delle dottoresse Alessandra Sforza e Francesca Pellicano. Il programma congressuale ha previsto una sessione interattiva in collaborazione con il gruppo giovani della SID (YoSID) che aveva lo scopo di partire da esperienze e casi clinici per stimolare una discussione interattiva e partecipata con l'audience in sala su temi caldi della pratica clinica. Parte di questa sessione è stata dedicata al tema del LADA. Pertanto, di seguito illustreremo il caso clinico presentato in sede di Congresso e discuteremo i diversi aspetti relativi a diagnosi e terapia del LADA che sono stati oggetto di discussione nella sessione interattiva.

CASO CLINICO

Il caso clinico risale a novembre 2021 ed inizia da una richiesta di consulenza diabetologica per un uomo di 53 anni ricoverato nel reparto di Medicina d'urgenza con diagnosi di chetoacidosi diabetica. All'ingresso in reparto il paziente si presentava tachicardico e tachipnoico, sensorio integro; inoltre, riferiva plurimi episodi di vomito ed epigastralgia nelle ultime ore al domicilio. I pri-

mi esami laboratoristici evidenziavano iperglicemia (400 mg/dl), aumento della creatinina (2.48 mg/dl) e un quadro di leucocitosi neutrofila. Inoltre, gli enzimi pancreatici risultavano nella norma e all'esame chimico-fisico delle urine si osservava glicosuria e chetonuria. L'emogasanalisi mostrava una condizione di severa acidosi (pH 6.95) con eccesso basi (-28 mmol/L) e aumento di anion gap (39 mmol/L); per il resto iperpotassiemia (6 mEq/l) e rialzo della concentrazione dei lattati (3.4 mmol/L). Al completamento dell'inquadramento diagnostico iniziale, il paziente era stato sottoposto ad esecuzione di tracciato elettrocardiografico che documentava tachicardia sinusale e rilievo dei principali parametri antropometrici con riscontro di peso 101 Kg, altezza 1.75 m, body mass index (BMI) 33 Kg/m².

Diagnosi. Si procedeva quindi a raccogliere un'adeguata anamnesi familiare (familiarità positiva per malattia diabetica, negativa per patologie autoimmuni), fisiologica (ex forte fumatore, astemio) e patologica. Il paziente risultava affetto da Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) con esordio all'età di 41 anni, dislipidemia e obesità di I grado. Riferiva inoltre, prima del ricovero, la seguente terapia diabetologica domiciliare: Dulaglutide 1.5 mg sottocute (s.c.) a settimana + Canagliflozin 300 mg 1 compressa (cp) al giorno + Metformina 1000 mg 1 cp due volte al giorno. Tale terapia era in atto da circa due settimane prima dell'evento acuto. In precedenza, il paziente era in trattamento con terapia insulinica a schema basal bolus e farmaco incretinico. La tabella 1 riporta le modifiche farmacologiche nel tempo, fino al ricovero.

Dalla cartella clinica informatizzata era possibile ricavare importanti dati della storia diabetologica pregressa. Gli esami bioumorali eseguiti precedentemente mostravano:

- (2014): C-peptide plasmatico basale 0.33 nmol/L, emoglobina glicata (HbA1c) 66 mmol/mol, glicemia 106 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl, albumina urine 5 mg/g-creat;
- (2019): C-peptide plasmatico basale 0.31 nmol/L, HbA1c 69 mmol/mol, glicemia 109 mg/dl, creatinina 1.08 mg/dl.

I precedenti esami di fondo dell'occhio, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici e degli arti inferiori ed il test da sforzo risultavano nella norma.

Non risultava in passato valutazione dell'autoimmunità, pertanto, alla luce dei livelli di C-peptide ridotti e dell'episodio di chetoacidosi diabetica richiedevamo il dosaggio degli autoanticorpi diretti contro l'enzima de-

carbossilasi dell'acido glutammico (GADA). L'esito della ricerca dei GADA è risultato positivo (>2000 U/ml), pertanto ponevamo diagnosi di Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). Richiedevamo inoltre il dosaggio della HbA1c, che mostrava uno scompenso glicemico cronico (84 mmol/mol).

Trattamento. Per il trattamento della chetoacidosi diabetica veniva impostata terapia insulinica endovenosa (e.v.) in pompa-siringa ed idratazione e.v. con cristalloidi e cloruro di potassio. Nei giorni successivi si documentava miglioramento del quadro clinico e bioumorale e rapido svezzamento dalla somministrazione insulinica e.v., per cui in seguito a stabilizzazione delle condizioni cliniche, veniva posta indicazione a passaggio a terapia insulinica s.c. con schema basal-bolus, confermata per le dimissioni al domicilio.

Al controllo ambulatoriale diabetologico successivo al ricovero, a seguito della diagnosi di LADA, veniva proseguita terapia insulinica basal-bolus con insulina Glargine e insulina Lispro e veniva aggiunta metformina allo scopo di ridurre il fabbisogno insulinico giornaliero. Inoltre, veniva programmato addestramento all'utilizzo del FSG. A tre mesi dall'evento indice del ricovero (marzo 2022) i valori di HbA1c risultavano significativamente migliorati (49 mmol/mol), a fronte, però, di una variabilità glicemica non a target (testimoniata dal rilevamento mediante sensore di alcuni episodi ipoglicemici) e di un incremento ponderale importante (+9 kg). Al fine di migliorare il profilo glicemico giornaliero e diminuire la variabilità, veniva pertanto introdotta insulina basale Degludec. Nel corso dei successivi mesi, ai vari controlli, si registrava un miglioramento della metrica all'AGP (Ambulatory Glucose Profile), ma un progressivo incremento del peso, fino a maggio 2023, quando il paziente raggiungeva un peso di 113,5 kg ed un BMI indicativo di obesità di II grado (37,9 kg/m²). Veniva di conseguenza implementata la terapia diabetologica con iDegLira e proseguite con adeguamento posologico insulina Lispro ai pasti e metformina. A seguito di tali modifiche, si rilevava un'inversione della tendenza del graduale incremento ponderale e si otteneva un buon controllo glicemico: a settembre 2024 il paziente aveva una HbA1c di 52 mmol/mol con tutti i parametri della metrica dell'AGP a target ed un peso di 111,8 kg che, seppur solo lievemente diminuito, mostrava l'efficacia dell'introduzione dell'agonista del recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1RA).

Tabella 1 ♦ Parametri antropometrici e bioumorali rilevati alle visite diabetologiche

Visita diabetologica	Peso (Kg)	BMI (Kg/m ²)	Circonferenza vita (cm)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Prescrizione farmacologica in corso di visita
01/2014	100	33,4		66	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide
03/2018	103	34,4		63	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide, Empagliflozin
08/2019	98	32,7		69	Insulina glargine, Metformina, Gliclazide, Canagliflozin
03/2020	101	33,7		73	Insulina degludec/Liraglutide, Metformina, Gliclazide
10/2020	106	35,4		60	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina Lispro, Metformina
11/2021	101	33,7		84	Dulaglutide, Metformina, Canagliflozin
12/2021	101	33,7		84	Insulina glargine, Insulina lispro (dimissione ospedaliera)
02/2022	103,5	34,6	115		Insulina glargine, Insulina lispro, Metformina
03/2022	109	36,4	125	49	Insulina degludec, Insulina lispro, Metformina
09/2022	114,2	38,15	125,5	54	Insulina degludec, Insulina lispro, Metformina
05/2023	113,5	37,9	125,5	59	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
09/2023	114	38,1	125,5	55	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
02/2024	112,5	37,6	122	58	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina
09/2024	111,8	37,1		52	Insulina degludec/Liraglutide, Insulina lispro, Metformina

Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; HbA_{1c}, emoglobina glicata.

La tabella 1 riporta i principali parametri antropometrici e bioumorali rilevati nel corso di alcune visite diabetologiche precedenti e successive al ricovero per chetoacidosi.

DISCUSSIONE

LADA: come sospettarlo e diagnosticarlo?

Ad oggi la diagnosi di LADA è basata sui criteri indicati dalla Immunology of Diabetes Society (1):

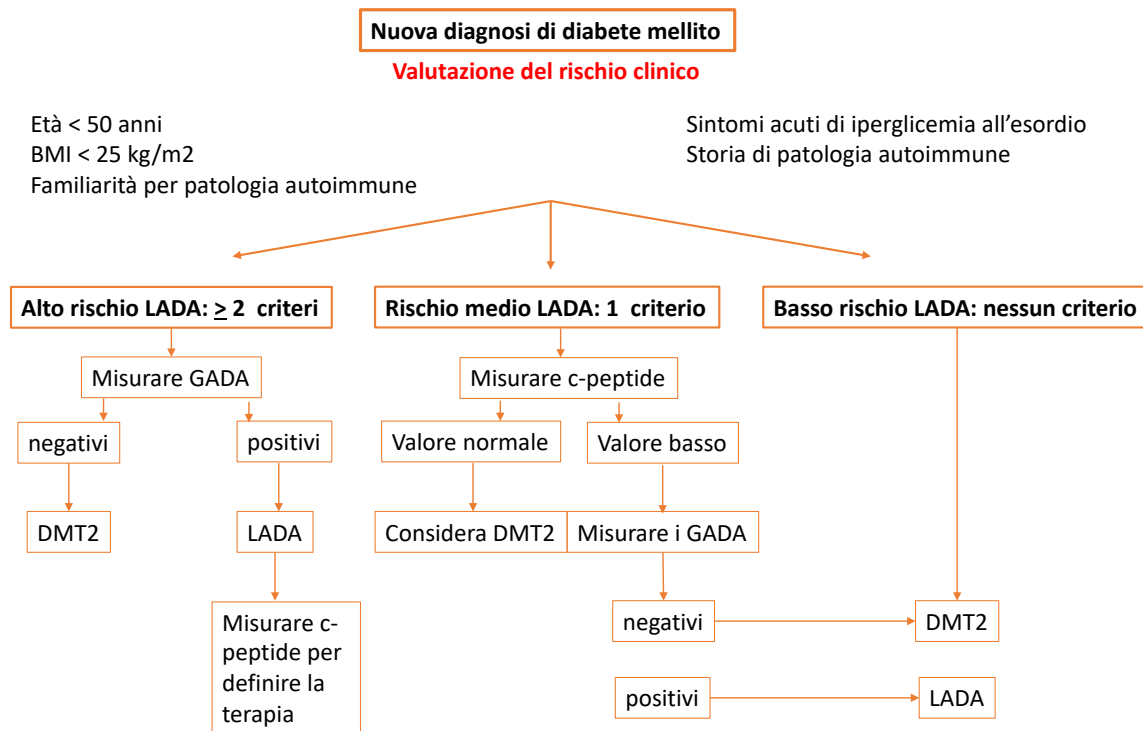
- Esordio in età adulta (>30 anni).
- Positività per almeno uno degli anticorpi comunemente presenti nel diabete mellito di tipo 1 (DMT1): anticorpi anti-insula pancreatica (ICA), GADA, anticorpi anti-tirosina fosfatasi (IA-2), anticorpi anti-trasportatore 8 dello zinco (ZnT8), anticorpi anti insulina (IAA).
- Assenza di necessità di trattamento insulinico nei primi 6 mesi dalla diagnosi (2).

Nella pratica clinica questi criteri possono però presentare evidenti limiti, tra cui l'arbitrarietà del *cut-off* di età di esordio, la tempistica dell'avvio del trattamento insulinico (*bias* terapeutico-decisionale del medico curante, diagnosi precoce/tardiva) e la propensione a richiedere il

dosaggio anticorpale (3, 4). Nell'ACTION LADA, per esempio, che ha reclutato soggetti con diagnosi di LADA da diversi paesi europei, il tempo medio prima del ricorso alla terapia insulinica era di circa 16 mesi nei centri diabetologici in cui il test GADA veniva eseguito di routine e di circa 45 mesi nei centri in cui non avveniva di consueto la valutazione anticorpale (5). Tali limiti possono in parte giustificare la mancata diagnosi o il riconoscimento tardivo della condizione autoimmune alla base della malattia diabetica. Come dimostrato infatti dallo studio NIRAD, che ha coinvolto 83 centri uniformemente distribuiti su tutto il nostro territorio nazionale, in Italia il LADA interessa circa il 5% degli adulti con una precedente diagnosi di DMT2 (6).

In tale contesto, alcune caratteristiche anamnestiche e cliniche possono risultare suggestive e aiutare il clinico ad identificare possibili soggetti con LADA. Tra questi, età compresa tra 30 e 50 anni, storia familiare o personale di patologie autoimmuni, BMI <25 kg/m², scompenso metabolico all'esordio mediamente più rilevante e sintomi acuti all'esordio (polidipsia, poliuria, perdita di peso non intenzionale prima della diagnosi) (7). Il quadro cli-

Figura 1 ♦ Algoritmo per identificare soggetti LADA. Mod da (3)



Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults; GADA, autoanticorpi diretti contro l'enzima decarbossilasi dell'acido glutammico; DMT2, Diabete Mellito di Tipo 2.

nico rimane comunque eterogeneo, spaziando da fenotipi simil DMT1 a fenotipi simil DMT2 (8). A tal proposito, Pieralice e colleghi hanno sviluppato e proposto un algoritmo che può essere utile nella pratica clinica per andare a identificare i soggetti con verosimile LADA (Fig. 1) (3). Applicare questo genere di algoritmi risulta rilevante proprio perché l'errore diagnostico è piuttosto frequente. Per la diagnosi di LADA sono comunemente utilizzati i GADA, questo perché hanno maggiore sensibilità, tendono a positivizzarsi più precocemente nella storia naturale della malattia (assieme agli IAA), al contrario degli anti-IA2 e degli anti-ZnT8 ed infine non presentano una correlazione negativa con l'età di insorgenza della malattia (importante nel contesto del LADA) (9). Nell'ambito del dosaggio anticorpale assume rilevanza anche il titolo quantitativo dei GADA: i dati ricavati dal BOTNIA Study attestano come i soggetti appartenenti al gruppo con più alto titolo di GADA manifestino una riduzione della funzione beta-cellulare più marcata rispetto ai soggetti con titolo inferiore (10). Anche nei dati italiani dello studio NIRAD, i soggetti con elevato titolo GADA presentavano un fenotipo

simile al DMT1, quindi con ridotta funzionalità cellulare beta-pancreatica e di conseguenza con necessità precoce di trattamento insulinico e con un BMI inferiore rispetto ai soggetti con basso titolo GADA, che invece risultavano più simili fenotipicamente al DMT2 (6).

Inoltre, anche la positività a tre autoanticorpi sembra identificare un gruppo di soggetti LADA più simili come fenotipo al DMT1 (6).

Tornando al nostro caso clinico, il paziente mostrava una obesità di primo grado, dato che potrebbe portare a pensare ad un caratteristico DMT2; tuttavia, il BMI non è considerato ad oggi un criterio affidabile, alla luce dell'aumento della prevalenza di obesità nel mondo in generale e anche per i soggetti LADA. Infatti, in letteratura molti studi indicano come spesso il BMI dei soggetti con LADA sia compatibile con sovrappeso oppure con franca obesità (11, 12). Inoltre, sembra che sia l'autoimmunità sia l'insulino-resistenza legata all'aspetto ponderale siano fattori determinanti lo sviluppo di LADA (6). I dati disponibili sono eterogenei: la frequenza della positività agli anticorpi rivolti verso l'epitopo IA-2₍₂₅₆₋₇₆₀₎ aumenta

con l'aumentare del BMI, mentre la frequenza della positività dei GADA e/o degli anticorpi anti-IA-2ic diminuisce con l'aumentare del BMI (13). Infine, bisogna ricordare che ci possono essere falsi positivi nel dosaggio dei GADA, soprattutto nei soggetti che non hanno caratteristiche simili al diabete autoimmune e che quindi dovrebbero essere comunque classificati come DMT2 (14).

LADA: qual è il trattamento?

Una diagnosi precoce di LADA è fondamentale per una corretta gestione terapeutica. I valori del C-peptide del caso clinico evidenziano come la riserva beta-cellulare pancreatica del paziente fosse già scarsa pochi anni dopo la diagnosi di malattia diabetica. Il *consensus statement* sul trattamento del LADA del 2020 raccomanda in caso di valori di C-peptide <0.3 nmol/l l'avvio del trattamento insulinico (basale o secondo schema basal-bolus) (8). Nel caso descritto, infatti, la sospensione della terapia insulinica potrebbe aver rappresentato l'evento precipitante che ha condotto allo sviluppo della chetoacidosi diabetica. Non è possibile escludere un ruolo svolto anche dalla terapia con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2-i), sebbene questa fosse stata già eseguita in un periodo precedente (2018-2019) ma in associazione alla terapia insulinica.

L'altro elemento peculiare del caso clinico è il titolo del dosaggio anticorpale dei GADA (>2000 UI/ml). Secondo i risultati derivati dallo studio NIRAD, come già detto in precedenza, i soggetti con LADA possono essere stratificati in base ai livelli di GADA in soggetti con basso o alto titolo anticorpale: tale dato ha una implicazione clinica diretta, poiché pazienti con elevato titolo GADA mostrano un fenotipo clinico più simile al DMT1 ed un depauperamento più rapido della riserva insulinica pancreatica (6). Da ciò ne deriva una necessità più precoce di terapia insulinica. La significatività della stratificazione della popolazione con LADA secondo il titolo anticorpale è stata confermata anche in studi successivi. Recentemente, Wei e colleghi hanno evidenziato come nei pazienti con LADA con alto titolo GADA il raggiungimento del target di HbA1c sia più complicato che nel gruppo con basso titolo GADA, mostrando un comportamento del primo gruppo simile a quello dei pazienti con DMT1 e del secondo gruppo a quello dei soggetti con DMT2 (15).

Come per il DMT1 e il DMT2, il corretto approccio terapeutico e la diagnosi precoce nel LADA permettono di otte-

nere benefici anche sulla prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari. I dati presenti in letteratura, infatti, mostrano che la prevalenza delle complicanze nel LADA è simile a quella nel DMT2, ad eccezione della nefropatia diabetica (4, 15). Per tale motivo, nella gestione terapeutica del LADA anche i farmaci tradizionalmente impiegati nel trattamento del DMT2 rivestono un ruolo fondamentale. Nei pazienti con C-peptide conservato (>0.7 nmol/l) l'approccio terapeutico dovrebbe essere basato sull'algoritmo indicato dalle linee guida italiane del DMT2 (16), prendendo in considerazione eventuali pregressi eventi cardiovascolari, la presenza di scompenso cardiaco o malattia renale cronica (8, 17). Allo stesso modo, nei soggetti con valori di C-peptide in "zona grigia", tra 0.3 e 0.7 nmol/l, seppur in prima linea dovrebbe essere avviata la terapia con insulina basale con o senza metformina, si dovrebbe successivamente seguire un iter simile a quello indicato nel DMT2 (8, 17). In maniera peculiare nel diabete su base autoimmunitaria come il LADA, gli obiettivi terapeutici potrebbero non riguardare esclusivamente il raggiungimento del target di HbA1c e il beneficio nella prevenzione delle complicanze ma anche possibilmente la modulazione dell'immunità e sicuramente la preservazione della funzione beta-cellulare residua.

Gli interessanti dati sul miglioramento dei livelli di HbA1c e della funzionalità beta-cellulare nei soggetti con LADA in terapia con Sitagliptin (18) ha portato ad ipotizzarne un ruolo nel modulare la risposta immunitaria in questi soggetti: un recente studio cinese ha messo in evidenza come Sitagliptin sembri regolare l'espressione di alcuni fattori di trascrizione, determinando un incremento dei linfociti T-helper 2 protettivi e una riduzione dei linfociti T-helper 17 "patogenetici" negli individui con LADA (19).

Anche gli SGLT2-i in soggetti con riserva insulinica pancreatica conservata hanno un ruolo nel trattamento del LADA. Oltre alle note indicazioni di protezione cardiovascolare e del danno renale, uno studio condotto su modello murino ha evidenziato dati interessanti sulla protezione beta-cellulare esercitata da Empagliflozin: nei topi con DMT1 streptozocino-indotto trattati con tale molecola, infatti, l'analisi immunoistochimica delle isole pancreatiche ha mostrato una proliferazione ed una popolazione beta-cellulare significativamente incrementate, effetto probabilmente legato ad un meccanismo

protettivo dallo stress ossidativo indotto dalla glucotossicità (20). I promettenti risultati di protezione beta-cellulare dei dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4-i) e degli SGLT2-i nel LADA sono stati recentemente confermati da uno studio clinico italiano di Maddaloni e colleghi, in cui la somministrazione di Saxagliptin associato a Dapagliflozin in soggetti con LADA con riserva insulinica conservata ha mostrato una non inferiorità in termini di preservazione della funzionalità beta-cellulare nei confronti di insulina Glargine (21).

Inoltre, l'effetto insulino-sensibilizzante di alcuni farmaci orali, come la metformina, e l'azione insulare dei DPP4-i, riveste un ruolo importante sia nella fase dove ancora è presente una riserva beta-cellulare conservata, sia nel momento in cui vi è necessità di avviare insulina, poiché consente di ridurre la posologia e, di conseguenza, limitare l'effetto di incremento ponderale dato dall'insulina stessa (22, 23).

Sull'utilizzo dei farmaci della classe dei GLP1-RA nei soggetti con LADA con riserva beta-cellulare conservata, dati significativi sul controllo glicemico derivano da un'analisi *post-hoc* degli studi AWARD in cui Dulaglutide ha mostrato un'efficacia sulla riduzione di HbA1c comparabile tra individui con GADA positivi e negativi (24). Considerato l'aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nella popolazione generale nel corso degli anni e, di conseguenza, anche tra i soggetti con LADA, l'uso di GLP1-RA può essere un'arma importante anche nel controllo del peso, fattore metabolico centrale soprattutto nella fase di malattia in cui è richiesta terapia insulinica, che può contribuire all'incremento ponderale. Un'altra recente analisi *post-hoc* della serie di studi SURPASS, inoltre, ha mostrato i primi risultati anche sull'utilizzo di Tirzepatide, doppio agonista dei recettori polipeptidici insulintropico glucosio dipendente (GIP) - peptide-1 simile al glucagone (GLP1), nei soggetti con LADA (25). Tirzepatide si è dimostrata in grado di indurre riduzione significativa dei livelli di HbA1c ed un robusto calo ponderale nei soggetti con LADA (25).

Studi di popolazione, come accennato precedentemente, hanno dimostrato un'associazione tra obesità e aumentato rischio di sviluppare LADA. Infatti, l'insulino-resistenza, combinata al progressivo deficit insulinico causato dal depauperamento della riserva beta-cellulare per la reazione autoimmunitaria, hanno un ruolo chiave nella patogenesi di questa forma di diabete (12, 26),

confermando l'importanza di terapie che vadano ad agire sia sulla sensibilità insulinica che sul peso corporeo. Nell'ambito del trattamento dell'obesità in paziente con LADA o DMT1, il *position statement* della IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders) del 2016 riporta come l'efficacia della chirurgia bariatrica sul calo ponderale nei soggetti con DMT1 porti benefici in termini di comorbidità obesità e diabete-related e di riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, anche in pazienti con esaurimento della funzione beta-cellulare (27), seppur una recente revisione sistematica della letteratura riveli che la chirurgia bariatrica di per sé non conduce ad un miglioramento dei livelli di HbA1c (28). Nello specifico ambito del LADA, esistono pochi studi e con campioni non molto numerosi. Tra questi, uno studio americano condotto su 10 soggetti con obesità e LADA sottoposti a *sleeve gastrectomy* o *Roux-en-Y gastric bypass* ha confermato l'efficacia degli interventi sulla riduzione del peso corporeo, con un sostanziale effetto neutro sul controllo glicemico (29).

Nel caso del nostro paziente è stata introdotta liraglutide come formulazione preconstituita degludec/liraglutide, con un vantaggio in termini di inversione di progressivo incremento ponderale. Tale scelta è avvenuta in accordo con il paziente con l'obiettivo di garantire la compliance, e inoltre è stata formulata in un periodo di carenza di disponibilità di ulteriori molecole della stessa classe che hanno dimostrato effetti maggiori di induzione di calo del peso corporeo. Le novità farmacologiche degli ultimi mesi relativamente al trattamento del diabete e dell'obesità rappresentano sicuramente opportunità interessanti da considerare.

In ultimo, dando uno sguardo al futuro, ulteriore campo di ricerca riguarda la terapia immunologica. Le prime sperimentazioni di terapie immunologiche nel LADA hanno mostrato risultati notevoli in termini di conservazione della riserva insulinica pancreatica. Un recente studio pilota ha valutato, infatti, l'efficacia della somministrazione intra-linfonodale di GAD-alum (aluminium-formulated recombinant human glutamic acid decarboxylase 65) in soggetti con LADA con alto titolo anticorpale GADA: il trattamento a 12 mesi ha determinato una risposta immunologica tale da risultare protettiva sulla funzionalità beta-cellulare, misurata mediante C-peptide dopo test con Glucagone, soprattutto in soggetti con aplotipo HLA-DR3DQ2 (30).

CONCLUSIONE

Diversi progressi rilevanti nella comprensione della fisiopatologia e nella clinica e trattamento del LADA sono stati compiuti negli ultimi anni. Tuttavia, ad oggi la corretta identificazione e quindi il trattamento adeguato di questa condizione pongono ancora i clinici dinanzi a delle sfide significative. L'eterogeneità del fenotipo clinico può rappresentare un limite per la corretta diagnosi di LADA. Tra i vari aspetti, il sovrappeso e/o l'obesità rappresentano problematiche emergenti con risvolti fisiopatologici e clinici. Infatti, l'obesità con l'insulino-resistenza può contribuire al rischio di comparsa di LADA e allo stesso tempo può complicare la gestione di malattia già in atto. Inoltre, anche uno dei criteri utilizzati per la diagnosi e cioè la rapidità di passaggio da terapia non-insulinica a terapia insulinica viene messo oggi in discussione. A questo contribuisce sicuramente la scelta del singolo clinico, la diagnosi tardiva ma anche le diverse possibilità terapeutiche a disposizione per il controllo glicemico. Il dosaggio tempestivo degli anticorpi nelle condizioni di sospetto clinico di LADA permette quindi una adeguata diagnosi e scelte farmacologiche mirate. In aggiunta, il titolo anticorpale consente di fenotipizzare più accuratamente il paziente. In ultimo, gli obiettivi della terapia ideale dovrebbero essere la preservazione delle cellule β -pancreatiche residue e la modulazione dell'autoimmunità oltre che il raggiungimento di un adeguato controllo metabolico e la prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari. Pertanto, i progressi della ricerca di base e clinica sono rivolti a identificare possibilità terapeutiche su misura basate sulle caratteristiche dei singoli pazienti in modo da favorire un approccio individualizzato.

BIBLIOGRAFIA

- 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*. 2005; 48(11):2206-2212.
- Naik RC, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12):4635-4644.
- Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(6):451-464.
- Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11):674-686.
- Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2008; 31(3):439-441.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):932-938.
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006; 29(5):970-975.
- 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*. 2020; 69(10):2037-2047.
- Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoleitini M, di Pietro S, 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*. 2010; 33(1):104-108.
- Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999; 48(1):150-157.
- Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome-A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:913373.
- Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martini M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018; 61(6):1333-1343.
- Buzzetti R, Spoleitini 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*. 2015; 38(3):513-520.
- Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Au-

- toimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44(6):1243-1251.
15. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, Andersson T, Nystrom T, Zhan Y, et al. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2023; 46(10):1857-1865.
16. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) La terapia del diabete mellito di tipo 2. Sistema nazionale linee guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento 23 febbraio 2023.
17. Maddaloni E, Buzzetti R. L'eterogeneità del diabete autoimmune. *Il Diabete*. 2023; 35(3):153-161.
18. Lin T, Cai Y, Tang L, Lian Y, Liu M, Liu C. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022; 13(9):1506-1519.
19. Wang X, Yang L, Cheng Y, Zheng P, Hu J, Huang G, 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; 10(2):375-382.
20. Cheng ST, Chen L, Li SY, Mayoux E, Leung PS. The Effects of Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on Pancreatic beta-Cell Mass and Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0147391.
21. Maddaloni E, Naciu AM, Mignogna C, Galiero R, Amendolara R, Fogolari M, et al. Saxagliptin/dapagliflozin is non-inferior to insulin glargine in terms of beta-cell function in subjects with latent autoimmune diabetes in adults: A 12-month, randomized, comparator-controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2024; 26(5):1670-1677.
22. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(8):3265-3278.
23. 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*. 2021; 106(4):e1529-e41.
24. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, 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*. 2018; 20(6):1490-1498.
25. Peters AL, Buzzetti R, Lee CJ, Pavo I, Liu M, Karanikas CA, et al. Improved HbA1c and body weight in GADA-positive individuals treated with tirzepatide: A post hoc analysis of SURPASS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024.
26. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019; 10:320.
27. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. 2016; 26(8):1659-1696.
28. Parmar C, Appel S, Lee L, Ribeiro R, Sakran N, Pouwels S. Choice of Bariatric Surgery in Patients with Obesity and Type 1 Diabetes Mellitus? an Up-to-Date Systematic Review. *Obes Surg*. 2022; 32(12):3992-4006.
29. Aminian A, Sharma G, Wilson RL, Kashyap SR, Lo Menzo E, Szomstein S, et al. Bariatric Surgery in Patients With Obesity and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Diabetes Care*. 2020; 43(5):e56-e7.
30. Hals IK, Balasuriya C, Casas R, Ludvigsson J, Bjorklund A, Grill V. A 1-year pilot study of intralymphatic injections of GAD-alum in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) with signs of high immunity: No safety concerns and resemblance to juvenile type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023; 25(11):3400-3409.