

## Rassegna

# Il diabete autoimmune dell'adulto (LADA): stato attuale delle conoscenze

**R. Buzzetti, M. Capizzi, D. Tuccinardi**

Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "Sapienza"

Corrispondenza: prof.ssa Raffaella Buzzetti, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "Sapienza", Policlinico Umberto I, 00161 Roma e.mail: raffaella.buzzetti@uniroma1.it

G It Diabetol Metab 2007;27:23-28

*Pervenuto in Redazione l'1-10-2006  
Accettato per la pubblicazione il 31-1-2007*

Parole chiave: diabete autoimmune non insulino-dipendente

Key words: autoimmune diabetes non insulin dependent

## RIASSUNTO

Il diabete autoimmune dell'adulto è un'entità nosologica relativamente recente di cui a oggi sono stati enucleati solo alcuni tratti distintivi senza tuttavia pervenire ancora a una chiara definizione clinica, in quanto fenotipicamente sembra collocarsi in una posizione intermedia tra il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2. Anche dal punto di vista fisiopatologico questa malattia racchiude i meccanismi fondamentali appartenenti alle due succitate patologie, ovvero l'autoimmunità rivolta verso la beta-cellula e l'insulino-resistenza. Sotto il profilo patogenetico ancora aperta è la questione se condivida lo stesso percorso ascrivibile al diabete di tipo 1 differendone solo per la velocità di progressione oppure sia contraddistinta da un peculiare background genetico e immunitario. L'incompleta conoscenza della storia naturale di questa forma di diabete non permette al momento attuale di definire quale possa essere l'atteggiamento terapeutico migliore. Sono quindi necessari ulteriori studi volti a far luce sui meccanismi patogenetici e a chiarire quale sia la migliore forma di terapia per questi pazienti al fine di preservare il più a lungo possibile la funzionalità delle beta-cellule ed evitare o dilazionare lo sviluppo delle complicanze. La "Società Italiana di Diabetologia" ha finanziato uno studio, "il NIRAD" (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*) volto a valutare la prevalenza, le caratteristiche genetiche, immunologiche e fenotipiche di questa forma di diabete. Lo studio ha reclutato sinora 4250 pazienti con diabete di tipo 2 in 83 centri per la cura del diabete distribuiti su tutto l'ambito nazionale.

## SUMMARY

*Autoimmune diabetes of adults (LADA): state of art*  
Autoimmune diabetes in adults is a quite recent nosologic entity which to date has been dissected partially, without reaching a satisfying clinical definition, since it likely lies in the middle between type 1 diabetes and type 2 diabetes. Moreover with respect to physiopathology this disease shares mechanisms belonging to the two above diseases, namely insulin dependence and insulin resistance. With regard to pathogenesis the question whether autoimmune diabetes presents the same pathway

typical of type 1 diabetes, differing from it only for progression rate, or is characterized by a different genetic and immunologic background still needs to be answered. Lacking knowledge of adult autoimmune diabetes natural history, at present, we are not able to identify which is the most efficacious therapeutic approach. In conclusion more studies are needed to spread light on the disease pathogenetic mechanisms and to clarify which is the best type of therapy for these patients in order to preserve as long as possible pancreatic beta-cells function and to avoid or retard the developing of complications. The "Società Italiana di Diabetologia" has recently sponsored a study "the NIRAD Study" (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) with the aim of assessing the prevalence and the genetic, immunological and clinical characteristics of autoimmune diabetes within adult patients attending diabetes clinics in Italy with a clinical diagnosis of non insulin requiring diabetes. To date 4250 type 2 diabetes patients were recruited from 83 diabetes centres equally distributed in the entire mainland and island Italian territory.

## Inquadramento nosologico

Il diabete di tipo 1 (T1DM), è una malattia immuno-mediata a patogenesi multifattoriale e poligenica caratterizzata dalla presenza di auto-anticorpi *islet cell antibody* (ICA) e *glutamic acid decarboxylase* (GADA), diretti verso la beta-cellula pancreatica, e dalla necessità di trattamento insulinico all'esordio clinico. Circa 25 anni fa alcuni ricercatori dimostrarono che gli anticorpi ICA sono riscontrabili anche in alcuni soggetti con diagnosi di diabete tipo 2 (T2DM)<sup>1</sup>. In quello studio, la presenza degli ICA veniva correlata con il rischio di fallimento secondario in seguito a terapia con sulfaniluree e con un incremento della frequenza di altri autoanticorpi organo-specifici. Questa osservazione è stata confermata da studi successivi come quello di Groop et al., i quali nel 1986 riportarono l'esistenza di un sottogruppo di pazienti diabetici di tipo 2, con una funzione beta-cellulare conservata alla diagnosi nonostante la presenza di autoanticorpi anti-insulina<sup>2</sup>. In tal modo si è venuta a caratterizzare una categoria di pazienti contraddistinti da vari elementi: insulino-resistenza simile a quella del diabete di tipo 2, marker anticorpali di autoimmunità diretti verso la beta-cellula (non solamente ICA, ma anche *protein tyrosine phosphatase*, IA-2, e soprattutto GADA), riserva pancreatica alla diagnosi più conservata rispetto al tipo 1. Il buon compenso glicemico che ne deriva evita al paziente di essere sottoposto a terapia insulinica alla diagnosi, nonostante questa terapia dovrà essere instaurata nella maggior parte dei pazienti entro 6 anni. Questa categoria di diabetici è stata definita in vario modo nel tentativo di riassumerne le linee fondamentali ai fini dell'inquadramento nosologico.

Ripercorrendo solo alcune tappe di questo processo possiamo dire che all'inizio degli anni '90 è stato coniato l'eponimo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)<sup>3,4</sup> quindi, nel 1998, sulla base dei dati disponibili, l'OMS ha proposto l'introduzione di un nuovo sottogruppo di diabetici, il diabete tipo 1 a lenta insorgenza<sup>5</sup>. Tuttavia il LADA non è né latente, né esclusivo dell'età adulta; latente è infatti un termine adot-

tato in medicina per descrivere un processo nascosto che non si manifesta a livello clinico; la latenza del LADA quindi sarà o meno presente a seconda del parametro considerato, ovvero insulino-dipendenza, marker autoanticorpale, riserva beta-cellulare basale o sotto stimolo. Se alla diagnosi l'insulino-dipendenza non è ancora in atto, altrettanto non si può dire della presenza nel siero di autoanticorpi che oltretutto hanno attualmente anche valore diagnostico. Per quanto riguarda l'età di insorgenza il valore di 35 anni è stato deciso arbitrariamente in quanto costituisce l'età oltre la quale si riscontra un rapido aumento dell'incidenza del diabete di tipo 2<sup>6</sup>. Tuttavia la percentuale di positività anticorpale in soggetti con diabete di tipo 2 alla diagnosi con meno di 35 anni si attesta sui valori del 25% contro il 10% di quelli sopra tale soglia<sup>7</sup>. Alla luce di tali osservazioni, per eliminare i problemi della latenza e dell'età di insorgenza, è stato proposto il termine di NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*)<sup>8</sup>. Per distinguerlo dal diabete tipo 1 dell'adulto, che evolve rapidamente verso l'insulino-dipendenza, si è posto un *cutoff* arbitrario di almeno 6 mesi di terapia libera da insulina dopo la diagnosi. Non di meno, il medico curante può introdurre un *bias* terapeutico-decisionale che influenza il momento del passaggio alla terapia insulinica. Inoltre, il momento della diagnosi può variare rispetto alla storia naturale della malattia da paziente a paziente, così come la storia naturale stessa. Per esempio, gli individui asintomatici diagnosticati precocemente grazie alla glicemia soddisferanno con maggiore probabilità il criterio della indipendenza insulinica per almeno 6 mesi dalla diagnosi rispetto a coloro che si sono accorti della patologia solamente dopo l'insorgenza dei sintomi e quindi tardivamente. A complicare l'interpretazione del quadro nosologico è sopraggiunto il recente tentativo di sottoclassificare il LADA in due sottopopolazioni (LADA 1 e LADA 2) sulla base del titolo anticorpale<sup>9</sup>, dato che i livelli anticorpali potrebbero indicare l'entità della distruzione beta-cellulare mediata dai linfociti T<sup>10</sup>. Di fatto un alto titolo anticorpale è stato associato con un decadimento beta-cellulare completo, con una precoce insulino-dipendenza<sup>11</sup>, con una maggiore prevalenza di positività anticorpale multipla (GADA-IA2) e con parametri metabolici che avvicinano i due sottotipi di LADA alle rispettive forme di diabete. Quindi con il passare del tempo alcuni ricercatori hanno suggerito di passare da un sistema classificatorio che si basa su unità discrete a un sistema continuo, uno spettro dove il LADA occupa un polo di uno spettro/arcobaleno che comprende anche il diabete di tipo 1 sul versante opposto<sup>12</sup>. Altri lavori, invece, hanno deciso di rinominare il complesso delle forme autoimmuni sotto l'entità unica di diabete autoimmune<sup>13</sup> oppure di mettere in discussione l'esistenza stessa o l'esigenza nosologica del LADA<sup>14</sup>.

## Epidemiologia

Le differenze nella grandezza e nell'etnia delle popolazioni in esame possono in parte spiegare le discrepanze nell'attuale prevalenza del diabete autoimmune dell'adulto nei differenti studi. Infatti, con l'eccezione di alcuni lavori (Tab. 1) come lo

UKPDS<sup>7</sup>, lo studio BOTNIA<sup>6</sup>, l'ADOPT<sup>15</sup> e il NIRAD<sup>16</sup>, la maggioranza dei lavori si è basata su piccoli gruppi di pazienti. Comunque è verosimile che i fattori genetici, che conferiscono suscettibilità all'autoimmunità, giochino un ruolo importante nelle differenze di prevalenza degli anticorpi associati al diabete autoimmune nelle differenti popolazioni. Paragonando infatti gli studi che misurano i GADA nelle differenti popolazioni si può notare come questi anticorpi siano assenti in Papua e Nuova Guinea<sup>17</sup>, rari nei filippini, negli africani, infrequenti nei nativi americani<sup>18</sup>, frequenti nei nord europei<sup>7</sup> e ancor più diffusi tra i cinesi<sup>19</sup>. Lo studio inglese UKPDS, ha valutato la positività agli anticorpi ICA e GADA in 3500 pazienti di tipo 2 alla diagnosi, e ha rilevato che la prevalenza del LADA/NIRAD si attesta su valori del 10% di tutti i casi di diabete di tipo 2. Per quanto riguarda la popolazione italiana lo studio NIRAD<sup>16</sup>, lo studio più esteso sinora effettuato con 4250 pazienti con diabete di tipo 2 reclutati, ha mostrato una prevalenza del 4,5% analoga a quella trovata nello studio ADOPT. Un discreto numero di ulteriori fattori contribuisce alle differenze osservate nella prevalenza degli anticorpi. Questi fattori includono la sensibilità e la specificità dei metodi anticorpali, la scelta di criteri di selezione diversi, basati su BMI o livelli di C-peptide, il bacino di reclutamento dello studio (di popolazione, i centri per la cura del diabete ecc.).

## Patogenesi

Approfondendo la patogenesi del LADA si è riscontrata la compresenza di due processi, la progressiva riduzione della secrezione insulinica, dovuta alla distruzione autoimmune beta-cellulare e, anche se in misura inferiore al diabete di tipo 2 classico, l'insulino-resistenza, valutata tramite indice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*)<sup>20</sup>. Tuttavia l'entità dell'insulino-resistenza risulta a oggi controversa dato che in alcuni studi sembra essere assimilabile o di poco inferiore al tipo 2 mentre in altri comparabile al tipo 1<sup>2</sup>. In figli di pazienti LADA si è riscontrata una secrezione insulinica ridotta rispetto ai controlli, ma nessuna differenza per quanto riguarda l'insulino-sensibilità<sup>21</sup>. Fino a ora lo studio della resistenza insulinica ha ricevuto scarsa attenzione nel LADA e misurazioni dell'azione insulinica tramite clamp euglicemico-iperinsulinemico non sono mai state effettuate. La progressiva distruzione beta-

cellulare è stata studiata in maniera molto più approfondita, come testimoniano gli studi multicentrici quali UKPDS, BOTNIA e ADOPT. Gli anticorpi presi in considerazione sono stati ICA, soprattutto nei primi tempi, IA2 e GADA. Questi ultimi si sono confermati nel tempo come i migliori marker di autoimmunità per la diagnosi di LADA anche se, per quanto riguarda la sola specificità, evidenze suggeriscono che gli ICA e gli IA2 possano essere migliori dei GADA<sup>11</sup>. La predittività maggiore si ottiene con combinazioni anticorpali più che con un singolo anticorpo e, data la più alta frequenza degli ICA rispetto agli IA2, spesso l'associazione presa in considerazione è GADA-ICA. Comunque alcuni studi suggeriscono che la combinazione di GADA e IA2 sia un predittore ottimo di insulino-dipendenza<sup>22</sup>. Lo UKPDS<sup>7</sup> (follow-up a 6 anni) ha dimostrato che gli anticorpi ICA e GADA presentano un potere predittivo positivo nei confronti della insulino-dipendenza rispettivamente del 94 e 84% entro 6 anni dalla diagnosi nei pazienti di età compresa tra 35 e 44 anni. Nei soggetti con diagnosi superiore a 55 anni la capacità predittiva degli auto-anticorpi diminuisce, rispettivamente, al 44 e 34%. In uno studio durato 12 anni su pazienti con diabete insorto in età adulta, dei GADA e/o ICA positivi alla diagnosi di diabete, quasi tutti hanno sviluppato una perdita completa della massa beta-cellulare entro 12 anni dopo la diagnosi, indipendentemente dall'età<sup>11</sup>. Un'altra variabile presa in considerazione nell'analisi della sensibilità di questi anticorpi è stata la distanza dalla diagnosi: la misurazione dei GADA effettuata svariati anni dopo la diagnosi di diabete conserva una adeguata sensibilità per insulino-dipendenza. L'identificazione del ruolo rispettivo dell'insulino-dipendenza e dell'insulino-sensibilità nella determinazione del percorso patogenetico fino all'esordio clinico risulta complicata dalla loro reciproca interazione nel modello di relazione curvilinea elaborato da Kahn. Le beta-cellule normali compensano l'insulino-resistenza secernendo più insulina e il prodotto dell'insulino-sensibilità per l'insulino-secrezione è una costante che Kahn ha chiamato *disposition index*<sup>23</sup>. La conseguenza di tale modello sarà che a parità di deficit insulinico più i pazienti saranno insulino-resistenti prima raggiungeranno l'iperglicemia. In conclusione, sarebbe importante progettare lavori che prendano in considerazione entrambe le componenti contemporaneamente per isolare i loro effetti e per escludere l'azione di confondimento esercitata da una variabile sull'altra nella determinazione del fenotipo iperglicemico. Uno dei quesiti fondamentali relativi al LADA/NIRAD è se tale forma di diabete possa essere considerata una manifestazione a lenta evoluzione di diabete immuno-mediato e pertanto differente dal T1DM solo nella velocità di progressione verso l'insulino-dipendenza o se debba essere annoverata tra le malattie con una propria identità patogenetica e clinica. La prima opzione è supportata da una serie di omologie che accomunano il LADA al diabete di tipo 1 per alcuni parametri<sup>4</sup> quali un peso corporeo nella norma, un basso C-peptide, ICA persistenti, progressiva perdita di massa beta-cellulare e incremento di frequenza di HLA-DR3 e DR4. D'altronde altri autori hanno sostenuto la seconda ipotesi suggerendo che la natura autoimmune comune sottenda differenti percorsi patogenetici<sup>6</sup> anche sulla base di differenze negli anticorpi GADA per quanto riguarda gli epitopi più rappresentati<sup>24</sup> e delle differenti

**Tabella 1** Prevalenza LADA/NIRAD in adulti diabetici.

| Stato         | Nazione   | Tipo di studio | N.   | Età      | Anti-corpi | Prevalenza |
|---------------|-----------|----------------|------|----------|------------|------------|
| Turner (1997) | UK        | Clinico        | 3672 | 25-65    | GADA, ICA  | 10         |
| Tuomi (1999)  | Finlandia | Registro       | 1122 | 28-83    | GADA-IA-2A | 9,3        |
| ADOPT (2004)  | US/EUR    | Clinico        | 3800 | >15      | GADA-IA-2A | 4,2        |
| NIRAD (2006)  | Italia    | Clinico        | 4250 | Ogni età | GADA-IA-2A | 4,5        |

sottoclassi di IgG prevalenti nelle due popolazioni di diabetici<sup>25</sup>, fenomeno che potrebbe suggerire una risposta autoimmune cellulare più orientata verso i linfociti TH2.

## Caratterizzazione genetica

Dal punto di vista della caratterizzazione genetica è stato dimostrato che questa forma di diabete presenta un incremento significativo dei genotipi HLA di suscettibilità al T1DM (per es., il DRB1\*03-DQB1\*0201/04-DQB1\*0302), rispetto al diabete di tipo 2 classico<sup>6</sup>. Nonostante ciò la prevalenza dei genotipi di rischio è più bassa nel NIRAD rispetto al diabete tipo 1<sup>26</sup>, così come la frequenza dei genotipi protettivi è minore nel tipo 1 rispetto al LADA<sup>27</sup>. Lo studio NIRAD<sup>16</sup>, effettuato in Italia, ha evidenziato che il genotipo HLA DRB1\*04-DQB1\*0302 ha una frequenza maggiore nel LADA rispetto al diabete di tipo 2 indipendentemente dai livelli di anticorpi anti-GADA, mentre il genotipo HLA DRB1\*03-DQB1\*0201 raggiunge la frequenza più elevata nei soggetti con alto titolo anticorpale, riducendosi progressivamente secondo un trend lineare in quelli a basso titolo e infine nei T2DM. Altri geni che accomunano le due patologie sono il VNTR<sup>28</sup>, MICA (*Major histocompatibility complex class I chain-related gene A*)<sup>29</sup>, *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*<sup>30</sup> e il TNF2<sup>31</sup> il quale però risulta notevolmente inferiore nel LADA rispetto al tipo 1. Quindi, negli ultimi anni ci si è rivolti prevalentemente allo studio delle basi genetiche dell'autoimmunità del LADA, mentre poco ancora si conosce sulle frequenze genotipiche dei geni di suscettibilità al diabete di tipo 2 nei pazienti LADA, come per esempio il Pro12Ala del PPAR $\gamma$ 2 o il polimorfismo TCF7L2 di recente descrizione.

## Metabolismo

Da un punto di vista metabolico, i pazienti LADA presentano mediamente un fenotipo clinico simile al T1DM, caratterizzato da un BMI (*Body Mass Index*), un C-peptide basale e livelli plasmatici di trigliceridi significativamente inferiori al diabete di tipo 2 classico, che si traducono in una minore prevalenza di sindrome metabolica<sup>8</sup>. Tuttavia, se quanto affermato è valido per circa il 60-70% dei pazienti con diabete autoimmune dell'adulto, è necessario tenere presente che il resto dei pazienti presenta caratteristiche cliniche del tutto sovrapponibili a quelle del diabete di tipo 2. Questo gruppo è stato da alcuni identificato con i LADA a basso titolo anticorpale. Lo studio italiano NIRAD<sup>16</sup> ha riscontrato una maggiore frequenza di sindrome metabolica nei pazienti con basso titolo di anticorpi anti-GADA rispetto ai pazienti con alto titolo anticorpale. Nello studio UKPDS 70<sup>32</sup> è stato dimostrato che dopo 10 anni di follow-up il grado di compenso metabolico valutato con dosaggio dell'HbA<sub>1c</sub> non differiva significativamente tra pazienti anticorpo-positivi e -negativi. L'unica differenza tra i due gruppi era dovuta alla velocità con cui veniva raggiunta l'insulino-dipendenza, peraltro indipendente dall'eventuale terapia somministrata sino a quel momento.

## Complicanze

Per quanto riguarda le complicanze del diabete autoimmune dell'adulto gli studi effettuati sino a ora non sono sufficienti per poter trarre conclusioni definitive. I pazienti LADA sembrano avere una prevalenza di complicanze micro- e macrovascolari sostanzialmente sovrapponibile a quelle dei pazienti con diabete tipo 2 nonostante abbiano un BMI, un rapporto vita/fianchi e una prevalenza di sindrome metabolica significativamente inferiori<sup>33</sup>. La stessa prevalenza di complicanze, nonostante una minore prevalenza di fattori di rischio potrebbe essere attribuita al peggiore grado di compenso metabolico dei LADA rispetto al tipo 2 classico. Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione del LADA con la retinopatia e la nefropatia maggiore rispetto al tipo 2<sup>34</sup>, mentre altri, limitatamente alla retinopatia, non hanno riscontrato differenze significative con il tipo 2 ma una prevalenza più bassa rispetto al tipo 1<sup>34</sup>. Questo risultato è stato interpretato alla luce della maggiore durata di malattia e della minore riserva beta-cellulare del diabete tipo 1 rispetto al LADA, riserva beta-cellulare riscontrata essere inversamente proporzionale alla prevalenza di retinopatia<sup>35</sup>. Le differenze nella prevalenza della neuropatia risultano ancora meno chiare dato che i vari studi sono spesso discordanti e talvolta non raggiungono la significatività statistica<sup>34</sup>.

## Diagnosi

Per la diagnosi di LADA si sono fissati arbitrariamente alcuni *cut off*: oltre la presenza del marcatore anticorpale (preferibilmente GADA), l'età > 35 anni, l'insulino-indipendenza per almeno 6 mesi dalla diagnosi.

Attualmente molti medici richiedono gli anticorpi GADA se sospettano il LADA sulla base del peso corporeo, per cui i pazienti diabetici normopeso sono spesso sottoposti a valutazione degli anticorpi<sup>8</sup>. D'altra parte questo approccio non prende in considerazione gli studi che testimoniano la presenza di soggetti LADA sovrappeso e obesi<sup>15,20</sup>. Un recente studio prospettico ha proposto un'alternativa clinica al fine di evitare di perdere il 70% dei LADA in seguito all'utilizzo del solo indice di massa corporea. Gli autori hanno proposto un questionario a 5 entrate: età di insorgenza < 50 anni, insorgenza clinica caratterizzata da sintomi acuti, BMI alla diagnosi < 25, storia personale e familiare di malattie autoimmuni. La presenza di almeno 2 di questi parametri garantirebbe un valore predittivo negativo del 99%, una sensibilità del 90% e una specificità pari al 71%. Tale approccio potrebbe essere inficiato da una non accurata definizione dei sintomi di esordio o dalla lacunosa conoscenza della propria storia familiare o personale.

## Prevenzione e terapia

La prevenzione della progressione verso l'insulino-dipendenza nei pazienti LADA ha sollevato notevole interesse<sup>36</sup>. Se

assumiamo che il processo patogenetico del LADA sia simile a quello del diabete di tipo 1, anche se più lento, sarebbe doveroso tentare di preservare le beta-cellule dalla distruzione completa, sia utilizzando il LADA come modello di prevenzione del diabete di tipo 1 sia attuando misure terapeutiche nei confronti del LADA stesso. Quando si disegna una strategia preventiva, possono insorgere problemi costituiti dalle differenze esistenti nei vari studi per quanto concerne la definizione di malattia, i criteri di inclusione e l'intervallo di tempo trascorso dalla diagnosi di iperglicemia e le differenze etniche. Quest'ultimo fattore è di particolare rilevanza perché differenti genotipi HLA di queste popolazioni possono influenzare la progressione verso l'insulino-dipendenza. Soprattutto l'età di diagnosi dell'iperglicemia e il tempo trascorso tra la diagnosi di diabete e quella di LADA influenzano la gestione di questi pazienti. L'obiettivo prioritario su cui far concentrare i nostri sforzi potrebbe essere costituito dalla protezione del C-peptide come suggerisce uno studio di T1DM in cui si è trovato che gli individui con riserva pancreatica conservata avevano un livello minore di HbA<sub>1c</sub> e di complicanze microvascolari (proteinuria e retinopatia) rispetto ai pazienti con esaurimento beta-cellulare<sup>37</sup>. Le tre maggiori classi di farmaci ipoglicemizzanti oggi a disposizione (insulino-secretagoghi, insulino-sensibilizzanti e insulina) presentano tutte, almeno dal punto di vista teorico, potenziali vantaggi e svantaggi. L'utilizzo degli insulino-secretagoghi, per esempio, aumenta la disponibilità di insulina in circolo ma, nello stesso tempo, potrebbe aumentare anche l'esposizione di particolari autoantigeni che rappresentano il bersaglio dell'attacco autoimmune. Il miglioramento del controllo glicometabolico con questi farmaci, quindi, potrebbe determinare un'accelerazione dell'aggressione autoimmune verso le beta-cellule residue<sup>38</sup>.

Per quanto riguarda il trattamento con insulino-sensibilizzanti, il beneficio ottenuto si limiterebbe al miglioramento dell'insulino-resistenza che, in questi pazienti, non è particolarmente marcata, ma non si attuerebbe alcun intervento sia a livello di secrezione insulinica sia a livello del processo di distruzione autoimmune delle beta-cellule.

Per quanto riguarda l'insulina, modelli murini hanno mostrato come le beta-cellule residue vengano "messe a riposo" determinando una minore esposizione di autoantigeni e, quindi, una teorica riduzione della distruzione autoimmune beta-cellulare<sup>39</sup>. Tuttavia l'approccio con insulina usato nel *Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes* (DPT-1) per la prevenzione secondaria del diabete tipo 1 non ha mostrato efficacia<sup>40,41</sup>. Inoltre, alcuni fattori potrebbero limitare l'utilizzo dell'insulina nella prevenzione: per esempio, la *compliance* all'utilizzo dell'insulina è sicuramente inferiore rispetto alle altre due classi di farmaci. Non di meno per esercitare una funzione di protezione nei confronti delle beta-cellule, la somministrazione di insulina dovrebbe iniziare prima della massiva distruzione beta-cellulare. A tal proposito il *Tokio study* sta valutando l'efficacia dell'insulina somministrata al momento della diagnosi di LADA nella prevenzione dell'insulino-dipendenza<sup>42</sup>. L'incompleta conoscenza della storia naturale di questa forma di diabete non permette al momento attuale di definire quale possa essere l'atteggiamento terapeutico migliore. Sono quindi necessa-

ri ulteriori studi volti a fare luce sui meccanismi patogenetici e a chiarire quale sia la migliore forma di terapia per questi pazienti al fine di preservare il più a lungo possibile la funzionalità delle beta-cellule pancreatiche ed evitare o dilazionare lo sviluppo delle complicanze. A tal fine la fase II dello studio NIRAD comprende un braccio di intervento della durata di tre anni con l'obiettivo di valutare quale sia il trattamento farmacologico più efficace, tra quelli oggi comunemente impiegati nella terapia del diabete mellito e presenti in fascia A (insulina, farmaci insulino-secretagoghi, farmaci insulino-sensibilizzanti) al fine di rallentare la progressione di questa forma di diabete.

## Ringraziamenti

Raffaella Buzzetti è responsabile scientifico dello studio NIRAD, finanziato dalla Società Italiana di Diabetologia, tramite la sua Fondazione FoRISID, grazie a un contributo non condizionato di Novo Nordisk.

## Bibliografia

1. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Campbell CJ, Duncan LJ, Farquhar JW et al. *Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type*. *Diabetes* 1977;26:138-47.
2. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. *Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis*. *Diabetes* 1986;35:237-41.
3. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease*. *Diabetes* 1993;42:359-62.
4. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M et al. *Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency*. *Diabet Med* 1994;11:299-303.
5. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications (Part 1)*. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
6. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A et al. *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies*. *Diabetes* 1999;48:150-7.
7. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*. *Lancet* 1997;350:1288-93.
8. Pozzilli P, Di Mario U. *Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention*. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.
9. Lohmann T, Kellner K, Verloren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA et al. *Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA)*. *Diabetologia* 2001;44:1005-10.
10. Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G.

- High levels of antigen-specific islet antibodies predict future  $\beta$ -cell failure in patients with onset of diabetes in adult age.* J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3032-8.
11. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. Diabetes 2002;51:1754-62.
  12. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1654-9.
  13. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia 2005;48:2206-12.
  14. Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. Diabetologia 2005;48:2195-9.
  15. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI, the ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. Diabetes 2004;53:3193-200.
  16. Buzzetti R, Locatelli M, Giaccari A., Petrone A, Di Pietro S, Suraci C et al. Identification of two subtypes of adult-onset autoimmune diabetes (The NIRAD Study). Diabetologia 2006;49(suppl 1):180.
  17. Dowse GK, Zimmet PZ, Spark RA, Mavo B, Rowley MJ, Mackay IR. Lack of antibodies to glutamic acid decarboxylase in young adults of the high diabetes prevalence Wanigela people of Papua New Guinea. Diabetes Res Clin Pract 1994;24:195-8.
  18. Mohatt J, Gilliam LK, Bekris L, Ebbesson S, Lernmark Å. Type 1 diabetes-related autoantibodies are rare in Alaska native populations. Int J Circumpolar Health 2002;61:21-31.
  19. Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah JS. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult onset IDDM and NIDDM. Diabetologia 1997;40:1425-30.
  20. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). J Clin Endocrinol Metab 2000;85:76-80.
  21. Vauhkonen I, Niskanen L, Knip M, Ilonen J, Vanninen E, Kainulainen S et al. Impaired insulin secretion in non-diabetic offspring of probands with latent autoimmune diabetes mellitus in adults. Diabetologia 2000;43:69-78.
  22. Kasuga, A, Maruyama T, Nakamoto S, Ozawa Y, Suzuki Y, Saruta T. High titer autoantibodies against glutamic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin requirement in adult diabetic patients. J Autoimmun 1999;12:131-5.
  23. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes 1993;42:1663-72.
  24. Hampe CS, Kockum I, Landin-Olsson M, Torn C, Orqvist E, Persson B et al. GAD65 antibody epitope patterns of type 1.5 diabetic patients are consistent with slow-onset autoimmune diabetes. Diabetes Care 2002;25:1481-2.
  25. Hillman M, Torn C, Thorgerirsson H, Landin-Olsson M. IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. Diabetologia 2004;47:1984-9.
  26. Horton V, Stratton I, Bottazzo GF, Shattock M, Mckay I, Zimmet P et al. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43): UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabetologia 1999;42:608-16.
  27. Miettinen A, Nilsson A, Nissen M, Ehmstrom B, Forsen B, Snickars B et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 1999;48:150-7.
  28. Cerrone GE, Caputo M, Lopez AP, Gonzalez C, Massa C, Cedola N et al. Variable number of tandem repeats of the insulin gene determines susceptibility to latent autoimmune diabetes in adults. Mol Diagn 2004;8:43-9.
  29. Gambelunghe G, Ghaderi M, Tortoioli C, Falorni A, Santeusano F, Brunetti P et al. Two distinct MICA gene markers discriminate major autoimmune diabetes types. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3754-60.
  30. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. Ann NY Acad Sci 2002; 958:337-440.
  31. Vatay A, Rajczy K, Pozsonyi E, Hosszufalusi N, Prohaszka Z, Fust G et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. Immunol Lett 2002;84:109-15.
  32. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). Diabetologia 2005;48:695-702.
  33. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi IT, Groop L et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). Diabetes Care 1999;22:1347-53.
  34. Arkan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2005;19:254-8.
  35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:517-52.
  36. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. Diabetes Care 1995;18:1050-64.
  37. Sjoberg S, Gunnarsson R, Gjotterberg M, Lefvert AK, Persson A, Ostman J. Residual insulin production, glycaemic control and prevalence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1987;30:208-13.
  38. Cabrera-Rode E. Prevalence of islet cell antibodies (ICA) in diabetes mellitus and other diseases in Cubans. Autoimmunity 1997;26:7-9.
  39. Anastasi E, Dotta F, Tiberti C, Vecci E, Ponte E, Di Mario U. Insulin prophylaxis down-regulates islet antigen expression and islet autoimmunity in the low-dose Stz mouse model of diabetes. Autoimmunity 1999;29:249-56.
  40. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;346:1685-91.
  41. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial-Type 1. Diabetes Care 2005;28:1068-76.
  42. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. Ann NY Acad Sci 2003;1005:362-9.