

ANTICORPI ANTI-GAD65 IN DONNA DIABETICA DI 67 ANNI CON CHETOACIDOSI: LADA O DIABETE TIPO 1 DELL'ADULTO?

C. DELL'ANNA

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Cattedra di Endocrinologia, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Università degli Studi di Parma, Parma

Storia clinica

La paziente è una donna di 67 anni, diabetica nota da più di un anno, con familiarità per diabete di tipo 2. La diagnosi era stata posta 14 mesi prima dell'attuale ricovero, in seguito al riscontro occasionale di iperglicemia (140 mg/dL) da esami ematochimici di routine e da allora la paziente ha seguito trattamento con sola dieta. Durante il periodo successivo alla diagnosi non ha mai posseduto un riflettometro per i controlli glicemici domiciliari, non si è mai recata a visite di controllo specialistiche, né è stata sottoposta a una valutazione delle eventuali complicanze d'organo. Circa 3 mesi prima del ricovero era iniziata gradualmente una sintomatologia caratterizzata da intensa astenia, poliuria e polidipsia, con un calo ponderale di 15 kg, partendo da un peso corporeo iniziale di 68 kg (BMI:24). La paziente aveva sottovalutato i sintomi, non ritenendoli attribuibili alla malattia di base, fino a che non è stata trovata priva di coscienza e trasferita d'urgenza nel nostro reparto in coma e grave stato di shock ipovolemico.

Esame obiettivo

All'ingresso l'obiettività clinica evidenziava perdita di percezione e reattività agli stimoli sia verbali che dolorifici, respiro profondo e frequente, tachicardia con toni parafonici; la pressione arteriosa non era rilevabile, mentre la cute si presentava pallida e le mucose disidratate.

Esami di laboratorio e strumentali

I risultati delle indagini di laboratorio effettuate all'ingresso sono riportati nella tabella I. Seguiva l'esecu-

zione di un ECG (ritmo sinusale senza alterazioni della ripolarizzazione), di una radiografia del torace (bronchite enfisematosa, assenza di addensamenti a focolaio parenchimali, aortosclerosi), e di un esame colturale delle urine (positivo per *Candida albicans*). La determinazione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è risultata pari al 14% (vn 4,1-6,5) e quella del C-peptide plasmatico pari a 0,7 ng/mL (vn 0,9-4,00). Nelle prime ore del ricovero sono stati controllati glicemia, azotemia ed elettroliti ogni ora, pH e bicarbonati ogni 4 ore, chetonuria ogni 6 ore. Prima della dimissione è stata eseguita la ricerca degli anticorpi ICA e anti-decarbossilasi dell'acido glutammico isoforma 65 (GAD65) che è risultata positiva per entrambi.

Diagnosi differenziale

Nonostante la pregressa diagnosi di diabete di tipo 2, l'età avanzata della paziente e il quadro clinico d'ingresso potessero in un primo momento orientare verso una sindrome iperglicemica-iperosmolare, la coesistenza dell'iperglicemia, della netta positività per chetoni allo stick eseguito sulle urine e del gravissimo stato di acidosi metabolica, ha permesso di dirimere ogni dubbio diagnostico e di riconoscere un quadro di chetoacidosi diabetica.

Diagnosi

Prima di avere tutti i dati laboratoristici a disposizione, basandosi sul quadro clinico (disidratazione e shock ipovolemico) e sui risultati dello stick glicemico e urinario (iperglicemia e chetonuria), si poneva diagnosi di chetoacidosi diabetica, confermata dai risultati delle indagini ematochimiche (tab. I). La positività degli ICA e degli anti-GAD65 ha consentito di classificare l'eziologia del diabete come autoimmune.

TAB. I. Esami di laboratorio eseguiti all'ingresso in reparto

Glicemia (stick)	HH
Glicemia (venosa) mg/dL	733 (60-110)
Azotemia mg/dL	76 (10-50)
Creatininemia mg/dL	1,8 (0,5-1,4)
Amilasemia U/L	187 (100-300)
Sodiemia mEq/L	135 (136-148)
Sodiemia corretta mEq/L	145,1
Potassiemia mEq/L	3,7 (3,5-5,3)
Cloruremia mEq/L	95 (96-112)
Chetonuria (stick)	+++
Ht %	46,8 (37-52)
pH arterioso	6,78 (7,36-7,44)
Bicarbonatemia mmol/L	2,8 (23-28)
pCO ₂ mmHg	18,6 (35-45)
pO ₂ mmHg	296 (75-100)
Gap anionico mEq/L	37,2 (12±2)
Osmolarità effettiva mOsm/kg	310,7 (280-295)
Frequenza respiratoria atti/min	36
Frequenza cardiaca b/min	116
PA mmHg	non rilevabile

Terapia

Si è proceduto immediatamente a reidratare la paziente, somministrandole nella prima ora un litro di soluzione salina isotonica (0,9%) più 10 mEq di fosfato di potassio. Mentre si proseguiva l'idratazione (500 mL/h di soluzione fisiologica nelle successive 10 ore), sono state somministrate 6 unità di insulina regolare in bolo iv (0,1 U/kg), seguite da infusione continua mediante pompa di 0,06 U/kg/h, e in base al valore di potassiemia, sono stati infusi 30 mEq/h di potassio. Dopo 6 ore si sono raggiunte concentrazioni glicemiche di circa 250 mg/dL, per cui è stata associata un'infusione endovenosa di glucosio (glucosata al 5% alla velocità di 150 mL/h). Dato il gravissimo

quadro di acidosi metabolica all'ingresso (pH 6,7, HCO₃⁻ 2,8 mmol/L), si è resa necessaria la somministrazione di bicarbonato di sodio (40 mEq in 30 minuti), che è stata sospesa quando il valore del pH ha superato 7,0. A seguito della terapia si è assistito, da un punto di vista clinico, a un lento ma graduale recupero dello stato neurologico, con ripristino della coscienza dopo circa 24 ore e completo ristabilimento del sensorio dopo 48 ore. In parallelo si è normalizzato il quadro ematochimico. La paziente ha ripreso ad alimentarsi in quarta giornata, per cui si è passati alla somministrazione insulinica sc in quattro dosi giornaliere, schema mantenuto alla dimissione: insulina rapida 6 unità prima di colazione, insulina rapida 8 unità prima di pranzo e di cena, insulina intermedia 10 unità prima di coricarsi. Durante gli ultimi giorni di degenza, sono stati definiti alcuni obiettivi educativi e fornite alla paziente iniziali conoscenze di base in termini di terapia insulinica, autocontrollo e alimentazione.

Follow-up

Dopo circa quattro mesi dalla dimissione, e a seguito di una graduale riduzione della richiesta insulinica, la paziente si è presentata al controllo ambulatoriale asintomatica, con buoni profili glicemici domiciliari, un valore di HbA_{1c} di 6,8% e di C-peptide plasmatico di 1,7 ng/mL.

Commento sulla patologia

Il tipo 1 rappresenta quella forma di diabete causata da una distruzione delle cellule beta del pancreas con conseguente deficit insulinico assoluto e tendenza a evolvere verso la chetoacidosi.

Secondo l'attuale classificazione proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (1), il diabete di tipo 1 include sia i casi attribuibili a un processo distruttivo cellulare immuno-mediato (diabete mellito tipo 1 autoimmune), sia quelli in cui non vi è alcuna evidenza di disordine immunologico alla base della distruzione beta cellulare e di cui non sono note né l'eziologia né la patogenesi (diabete mellito di tipo 1 idiopatico).

I marcatori sierologici di questo processo autoimmune, riscontrabili prima e al momento della diagnosi clinica di malattia (2), comprendono gli anticorpi anti-isola pancreatica (ICA) (3), anti-GAD65 (GADA) (4, 5), anti-insulina (6), e anti-proteine simil-tirosin fosfatasi IA-2 e IA-2β (7). Molte altre molecole sono

state descritte come bersaglio di reazioni autoanticorpali associate al diabete di tipo 1, ma con evidenze a sostegno ancora insufficienti o controverse (8). Nel corso della storia naturale della malattia diabetica di tipo 1, gli eventi causali che conducono a morte cellulare possono agire in tempi e con intensità variabili, determinando un processo distruttivo rapido in alcuni soggetti, lento e graduale in altri. La forma a progressione rapida si osserva più comunemente nei bambini (diabete di tipo 1 dell'infanzia), ma può manifestarsi in qualsiasi età successiva (diabete di tipo 1 dell'adulto). La forma lentamente progressiva è più caratteristica, anche se non esclusiva, dei soggetti adulti nei quali è stata proposta la denominazione di LADA (Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults, tab. II) (1). Se in età infantile la diagnosi clinica non presenta particolari difficoltà, distinguere il diabete di tipo 1 da quello di tipo 2 nel paziente adulto può talvolta risultare più complesso [9]. Il termine LADA è stato introdotto per definire un sottogruppo di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, ma con caratteristiche cliniche e metaboliche comuni a entrambe le forme di diabete. L'età d'insorgenza relativamente tardiva della malattia (>35 anni) e il buon compenso metabolico mantenuto, almeno nei primi sei mesi dalla diagnosi senza necessità di trattamento insulinico, fanno sì che vengano classificati su base clinica come affetti da diabete di tipo 2 pazienti che in realtà possiedono i marcatori sierologici di autoimmunità. Circa il 10% dei diabetici di tipo 2, infatti, presenta positività per GADA o ICA, ridotti livelli di C-peptide plasmatici basali e dopo stimolo con glucagone, più bassi valori di BMI e markers genetici di suscettibilità al diabete tipo 1 (HLA DR3/DQ2 e DR4/DQ8, tab. III) (9, 14). In questi soggetti la pre-

TAB. II. Classificazione eziologica delle principali forme di diabete mellito

DIABETE DI TIPO 1 (distruzione beta cellulare, che di solito conduce a un deficit insulinico assoluto)

- Autoimmune
 - dell'infanzia
 - dell'adulto
 - LADA
- Idiopatico

DIABETE DI TIPO 2 (può variare da prevalente insulino-resistenza con deficit insulinico relativo a prevalente difetto secretorio con o senza insulino-resistenza)

TAB. III. Caratteristiche del LADA

- Pazienti solitamente di età ≥ 35 anni
- Aspetto clinico simile ai diabetici di tipo 2 non obesi
- Iniziale controllo metabolico raggiunto con la sola dieta o con dieta e farmaci ipoglicemizzanti orali
- Evoluzione verso la dipendenza insulinica entro mesi o anche entro anni
- Altre caratteristiche del diabete di tipo 1
 - Basso C-peptide basale e dopo stimolo con glucagone
 - Alleli HLA di suscettibilità
 - ICA+
 - GADA+

senza di GADA e/o ICA predice, nella maggioranza dei casi, un deterioramento lentamente progressivo della funzionalità beta cellulare, con conseguente evoluzione verso la insulino-dipendenza (10, 14).

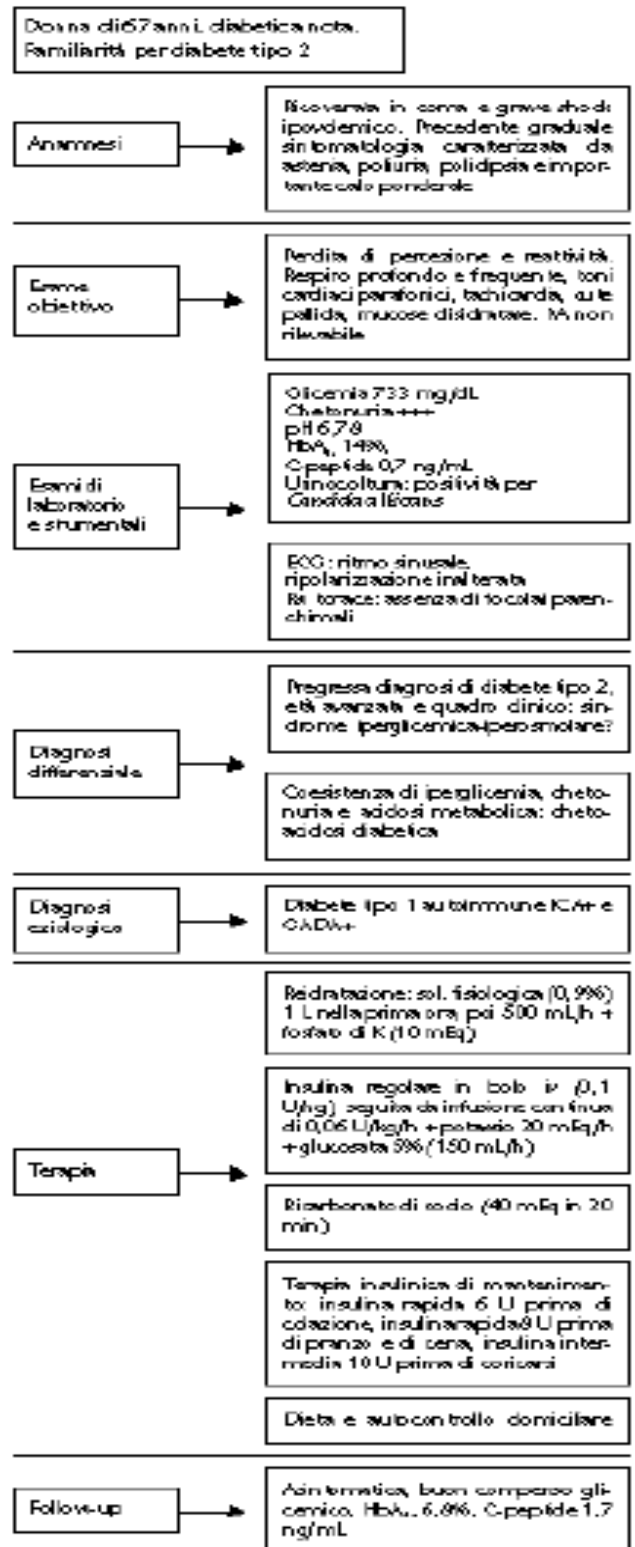
La possibilità di riconoscere nel contesto della popolazione con diabete di tipo 2 un sottogruppo non trascurabile di pazienti affetti da diabete autoimmune, viene ad assumere importanti implicazioni pratiche (15, 16). Uno screening iniziale, basato sulla accurata raccolta dei dati anamnestici e su una valutazione della risposta del C-peptide allo stimolo con glucagone, potrebbe infatti selezionare quei diabetici tipo 2 con caratteristiche cliniche e metaboliche maggiormente "a rischio". Tuttavia, in questi soggetti è soprattutto il dosaggio degli autoanticorpi (GADA e ICA), eventualmente combinato con la valutazione dei marker genetici di suscettibilità (HLA DR3/DQ2, DR4/DQ8), che consente di identificare quei pazienti con diabete di tipo 2 che andranno incontro, con elevata probabilità, alla insulino-dipendenza.

A questo riguardo sono almeno due le importanti implicazioni di ordine terapeutico da tenere in considerazione: 1) in tali pazienti il mantenimento di un controllo metabolico ottimale risulta fondamentale al fine di preservare il più a lungo possibile la funzionalità beta cellulare; 2) il trattamento con farmaci anti-diabetici orali potrebbe aumentare l'antigenicità beta cellulare e favorirne l'esaurimento funzionale. Al contrario, quanto meno sul piano teorico, la terapia precoce con insulina potrebbe garantire una maggiore protezione della funzione cellulare residua.

Il caso descritto rappresenta, sotto vari aspetti, una classica chetoacidosi diabetica insorta con grave compromissione dello stato di coscienza e con i segni

e i sintomi tipici riconducibili alla iperglicemia, alla deplezione di volume e all'acidosi metabolica. Tuttavia, ciò che risulta da una più attenta e approfondita valutazione, è che non tutti gli aspetti clinici e anamnestici possono essere considerati "classici" di un caso di diabete di tipo 1. La diagnosi di malattia risale a più di un anno prima del ricovero, quando, in seguito a indagini di controllo, vi era stato il riscontro di moderata iperglicemia in donna di 66 anni, normopeso, senza alcun segno o sintomo clinico. Pur non avendo a disposizione i dati relativi al compenso metabolico e alla residua funzionalità beta cellulare al momento della diagnosi e nei mesi successivi, si può facilmente supporre che la paziente sia stata etichettata come diabetica di tipo 2 e risulta evidente come a seguito del solo trattamento dietetico non abbia lamentato per diversi mesi sintomi imputabili all'iperglicemia. Nonostante le modalità con cui si è giunti alla diagnosi siano del tutto simili a quelle che normalmente si presentano per il diabete di tipo 2, la paziente è risultata in realtà affetta da diabete autoimmune (come testimonia la positività per gli autoanticorpi) ed è andata incontro alla più temibile complicanza acuta del diabete di tipo 1, la chetoacidosi. Se al momento della diagnosi fossero stati valutati in maniera approfondita tutti gli aspetti clinici e metabolici, ma soprattutto se si fossero misurati gli autoanticorpi, l'evidenza di un processo autoimmune in atto avrebbe forse orientato verso un precoce trattamento con insulina il quale, oltre a ottimizzare il compenso metabolico e a rallentare il processo di deterioramento funzionale beta cellulare, avrebbe probabilmente evitato l'episodio di chetoacidosi. La prima considerazione che ne emerge è quanto sia decisivo, ai fini di una corretta gestione del paziente, valutare sempre la possibilità che diabetici con caratteristiche fenotipiche e metaboliche di tipo 2 possano mascherare una sottostante eziopatogenesi autoimmune. Più problematica può risultare la questione della corretta classificazione e soprattutto della definizione di casi come quello qui riportato. Si tratta infatti di chiarire se sia più opportuno parlare di LADA o di diabete di tipo 1 dell'adulto. In realtà, il problema è forse più semantico che sostanziale, in quanto si tratta comunque di diabete autoimmune. Tuttavia, poiché la chetoacidosi rappresenta l'emergenza metabolica tipica della forma classica di diabete di tipo 1, il caso qui riportato è importante come esempio di come anche le forme ad apparente più lenta evoluzione, e come tali etichettabili come LADA, possano in realtà evolvere verso una insufficienza beta cellulare grave fino al coma chetoacidotico. È peraltro doveroso menzionare che una più o meno lunga fase

Flow-chart diagnostico-terapeutico



prodromica caratterizzata da moderata iperglicemia non è affatto esclusiva delle età avanzate, potendosi osservare anche nelle forme di diabete di tipo 1 a esordio giovanile (17).

Questo in fondo suggerisce che, se da un punto di vista didattico può essere utile introdurre un nome distinto (LADA) per individuare i casi di diabete autoimmune tra i pazienti considerati affetti da diabete di tipo 2, in termini pratici può risultare artificioso e spesso superfluo ricorrere a termini differenti per descrivere le complesse manifestazioni cliniche di quella che in fondo è la stessa malattia, il diabete di tipo 1.

Bibliografia

1. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**, (7), 539-553, 1998
2. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J et al: A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* **323**, 1167-1172, 1990
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*; ii, 1279-1283, 1974
4. Baekkeskov V, Aanstoot HJ, Christgau S et al: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA synthesising enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* **347**, 152-156, 1990
5. Sanjeevi CB, Falorni A, Robertson J, Lernmark Å: Glutamic acid decarboxylase (GAD) in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* **9**, 167-182, 1996
6. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P et al: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* **222**, 1337-1339, 1983
7. Bonifacio E, Christie MR: Tyrosine phosphatase-like proteins as autoantigens in insulin-dependent diabetes mellitus: the targets for 37/40 K antibodies. *Diab Nutr Metab* **9**, 183-187, 1996
8. Atkinson MA, Maclaren NK: Islet cell autoantigens in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* **92**, 1608-1616, 1993
9. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I: Crucial point at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes? *Diabetes Care* **22** (S2), B59-B64, 1999
10. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R, for 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* **350**, 1288-1293, 1997
11. Tuomi T, Carlsson Å, Li H et al: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* **48**, 150-157, 1999
12. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J et al: GAD antibodies in NIDDM. *Diabetes Care* **18** (12), 1557-1565, 1995
13. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M et al: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Med* **11**, 299-303, 1994
14. Humphrey ARG, McCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet P: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. *Diabet Med* **15**, 113-119, 1998
15. Leslie RDG, Pozzilli P: Type I diabetes masquerading as type II diabetes. Possible implications for prevention and treatment. *Diabetes Care* **17** (10), 1214-1219, 1994
16. Lohmann T, Seissler J, Verlohren H-J et al: Distinct genetic and immunological features in patients with onset of IDDM before and after age 40. *Diabetes Care* **20** (4), 524-529, 1997
17. Tarn AC, Smith CP, Spencer KM, Bottazzo GF, Gale EAM: Type I (insulin dependent) diabetes: a disease of slow clinical onset? *Br Med J* **294**, 342-345, 1987

Corrispondenza a: Dott.ssa Carmen Dell'Anna, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi di Parma, Via Gramsci 14, 43100 Parma

Pervenuto in Redazione l'8/5/2000 - Accettato per la pubblicazione il 24/7/2000