

DIABETE AUTO-IMMUNE LATENTE DELL'ADULTO

Una certa percentuale di pazienti con diabete mellito (DM) ad esordio in età adulta condivide le caratteristiche sia del DM di tipo 1 (DM1) che del DM di tipo 2 (DM2). Si tratta di una forma particolare di DM che insorge in età adulta, ma riconosce una patogenesi auto-immune, simile al DM1 a insorgenza giovanile. A differenza del DM1, però, questo tipo di DM ha evoluzione più lenta e chi ne è affetto può arrivare alla terapia con insulina anche dopo molti anni dalla diagnosi. Tali pazienti, identificati come affetti da DM auto-immune latente degli adulti (LADA), rappresentano il **2-12% di tutti i pazienti con diabete**, con una notevole variabilità in base a etnia e modalità di diagnosi.

Nonostante il diffuso riconoscimento di LADA, gli studi clinici su larga scala sono molto scarsi e non esistono linee guida (LG) per la sua gestione. Un gruppo internazionale di esperti ha recentemente delineato una **consensus** (1) per l'approccio diagnostico e terapeutico, basandosi anche sulle LG 2020 per il DM2 dell'*American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD)*.

IDENTIFICAZIONE DEI SOGGETTI AFFETTI

Gli attuali **criteri diagnostici** chiave per LADA sono DM ad esordio nell'età adulta, presenza di auto-anticorpi associati al DM e assenza di fabbisogno di insulina per almeno 6 mesi dopo la diagnosi (tabella). Nessuno di questi criteri è categorico, dato che LADA è **cl clinicamente e metabolicamente un ibrido tra DM1 e DM2**. In particolare, va tenuto presente che un tipo simile di forma lentamente progressiva di DM auto-immune può essere trovato anche in casi a esordio giovanile denominati DM auto-immune latente nei giovani (LADY) (2). Alcune caratteristiche anamnestiche e cliniche possono aiutare il medico a identificare probabili pazienti con LADA, tra cui età, auto-immunità familiare e/o personale, BMI < 25 kg/m² e sintomi acuti all'esordio.

Caratteristiche di LADA

(NB: nessuna di queste caratteristiche definisce categoricamente LADA)

Età > 30 anni

Anamnesi familiare o personale di auto-immunità

Frequenza di sindrome metabolica ridotta rispetto a DM2: minori valori di HOMA, BMI e pressione arteriosa e normale HDL.

Diminuzione dei livelli di peptide C più lenta rispetto a DM1.

Ab anti-GAD sono il marcatore più sensibile; meno frequenti altri auto-anticorpi (anti-ICA, -IA2, -ZnT8 e -tetraspanina 7). Il dosaggio di anti-GAD, -ICA e -IA2 viene effettuato di *routine*, per gli eventuali altri bisogna far riferimento a laboratori specialistici di riferimento.

Non richiede insulina alla diagnosi.

PANORAMICA DEGLI APPROCCI ATTUALI AL TRATTAMENTO

Per definizione, i pazienti con LADA hanno β -cellule funzionanti alla diagnosi, il che indica che è imperativo implementare **strategie terapeutiche mirate a migliorare il controllo metabolico ma anche a preservare la capacità di secernere insulina**.

Per presentare una proposta per il trattamento, il gruppo ha riesaminato i dati attuali degli studi clinici e ha ribadito le conclusioni della revisione Cochrane riguardo alla mancanza di studi controllati di buona qualità, su larga scala e con *follow-up* a lungo termine (3).

Insulino-sensibilizzanti (valutazione complessiva della qualità dei dati: bassa)

Prima di essere identificata come affetta da LADA, la maggior parte dei pazienti viene diagnosticata clinicamente come affetta da DM2 e trattata inizialmente con **metformina**. Il gruppo di esperti ha concluso che, sebbene ci siano poche prove a favore dell'uso di metformina, non ci sono prove contro. La metformina può aumentare la



sensibilità all'insulina nel DM1 (4), senza evidenza che possa migliorare il controllo glicemico a lungo termine; inoltre, potrebbe ridurre peso corporeo, livelli di colesterolo LDL e rischio di progressione dell'aterosclerosi. I risultati degli studi clinici in corso forniranno ulteriori prove sul ruolo di questa terapia nei pazienti con LADA. In un piccolo studio i **tiazolidinedioni** (TZD), se combinati con l'insulina, hanno preservato la funzione β -cellulare nel LADA (5).

Il gruppo di esperti ha concluso che ci sono prove limitate a sostegno dell'uso di metformina e pochi studi che utilizzano TZD, quindi l'**efficacia** di entrambi i composti sembra **inconcludente**. Il potenziale rischio di fratture ossee atipiche, edema maculare e aumento di peso potrebbe essere una limitazione all'uso di TZD.

Insulina (valutazione complessiva della qualità dei dati: moderata)

Mentre questa terapia è essenziale in tutti i casi con peptide C non rilevabile, i pazienti con diagnosi di LADA hanno, per definizione, una funzione β -cellulare residua e, in generale, una lenta progressione verso la dipendenza da insulina. Una questione importante è se la terapia insulinica debba essere il trattamento iniziale per LADA. Non ci sono dati da ampi studi randomizzati e controllati con durata del *follow-up* sufficiente per trarre una conclusione e il trattamento precoce con insulina non ha portato alla conservazione della funzione delle β -cellule (6). I dati disponibili, sebbene limitati, indicano che l'intervento con insulina è efficace per il controllo metabolico nei pazienti con LADA, ma resta da stabilire se l'insulina debba essere somministrata in una fase precoce della malattia clinica o se sia la terapia ottimale indipendentemente dallo stadio del processo patologico.

Il gruppo ha concluso che l'intervento con insulina è **efficace e sicuro** per i pazienti LADA; tuttavia, resta ancora **da stabilire se** l'insulina **debba essere somministrata nelle prime fasi**, specialmente quando è presente una sostanziale funzione residua delle β -cellule.

Sulfaniluree (valutazione complessiva della qualità dei dati: moderata)

Recentemente, un'analisi esplorativa *post-hoc* di un piccolo sottogruppo di pazienti con LADA (n = 38), arruolato in uno studio randomizzato e controllato di 28 settimane che confrontava glimepiride e linagliptin come terapia aggiuntiva a metformina, ha rivelato che a 28, 52 e 104 settimane, nonostante un'efficacia glicemica simile, il peptide C a digiuno era diminuito nei pazienti trattati con glimepiride e aumentato nei trattati con linagliptin (7). Nel complesso, i dati attuali non sono conclusivi, ma non si può escludere che il trattamento di LADA con sulfaniluree (SU) determini una diminuzione della secrezione di insulina.

Il gruppo di esperti scientifici ha concluso che le SU **non sono raccomandate** per il trattamento del LADA, poiché non si può escludere il deterioramento della funzione delle β -cellulare come conseguenza di questo trattamento.

Inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (valutazione complessiva della qualità dei dati: moderata)

Piccoli studi clinici in pazienti con LADA suggeriscono che questa classe di farmaci potrebbe migliorare il controllo glicemico e preservare la funzione β -cellulare con un buon profilo di sicurezza rispetto a *placebo*, glimepiride e pioglitazone (7). In un'analisi *post-hoc* di dati aggregati di cinque studi randomizzati e controllati con *placebo* (n = 2709), saxagliptin ha migliorato la funzione delle β -cellule rispetto al basale sia nei pazienti con Ab anti-GAD positivi (n = 98) che in quelli negativi (n = 1849) (8).

Il gruppo ha concluso che **possono migliorare il controllo glicemico nei pazienti LADA con un buon profilo di sicurezza** (9).

Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (valutazione complessiva della qualità dei dati: moderata)

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i) migliorano il controllo glicemico senza ipoglicemia e sono attualmente utilizzati per la gestione del DM2. Studi clinici internazionali, multicentrici e randomizzati su oltre 5000 pazienti con DM1 confermano l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di SGLT2i ai regimi insulinici esistenti. Il dapagliflozin è stato recentemente approvato dall'EMA per l'uso in adulti con DM1 con BMI di almeno 27 kg/m² che non sono riusciti a raggiungere un adeguato controllo glicemico nonostante la terapia insulinica ottimale. Tuttavia, vi è un aumento del **rischio di cheto-acidosi**, spesso non associata a iperglicemia, soprattutto nei pazienti non in sovrappeso (BMI < 27 kg/m²). Questa caratteristica è di particolare importanza in quei pazienti LADA con livelli di peptide C da medi a bassi e non trattati con insulina, considerando il loro aumentato rischio di sviluppare carenza di insulina. Il trattamento con SGLT2i potrebbe mascherare i segni di progressione verso la

carezza di insulina (che spesso si presenta come iperglicemia post-prandiale) e aumentare il rischio di cheto-acidosi; pertanto, i pazienti devono essere avvisati di monitorare la chetosi, misurando regolarmente chetonemia e chetonuria, anche quotidianamente, e di interrompere SGLT2i prima di programmare procedure chirurgiche o l'esposizione a condizioni metabolicamente stressanti associate a potenziali sintomi o segni di cheto-acidosi.

Il gruppo ha concluso che l'uso approvato di SGLT2i, sia in pazienti con DM2 che in pazienti selezionati con DM1, in particolare quelli in sovrappeso, suggerisce che **potrebbero essere agenti promettenti** in LADA. Tuttavia, non sono stati effettuati studi in LADA e occorre prestare attenzione alla cheto-acidosi in pazienti con peptide C da medio a basso.

Agonisti del recettore GLP-1 (valutazione complessiva della qualità dei dati: moderata)

Un'analisi post-hoc dei dati aggregati di tre studi randomizzati di fase III (AWARD-2, -4 e -5; pazienti con valutazione di Ab anti-GAD) ha indicato che dulaglutide è efficace nel ridurre l'HbA1c nei pazienti LADA. Il trattamento con dulaglutide ha determinato una riduzione comparabile dei valori di HbA1c a 1 anno dalla diagnosi nei pazienti con Ab anti-GAD negativi (-1.09%) e positivi (-0.94%) e sembra leggermente più efficace nei pazienti LADA con bassi livelli di auto-anticorpi rispetto a quelli con alti livelli (10). Sono necessari studi su larga scala, prospettici e randomizzati con *follow-up* a lungo termine per confermare nella LADA l'efficacia dei GLP-1 RA nel preservare il controllo metabolico e nel ritardare la progressione verso la dipendenza da insulina. Il gruppo ha concluso che il GLP-1RA ha mostrato **risultati benefici** in termini di miglioramento del controllo metabolico, a meno che i livelli di peptide C non siano molto bassi, ma sono necessarie maggiori prove.

PROPOSTA DI GESTIONE PER LADA

Il gruppo di esperti ha convenuto che per identificare efficacemente i pazienti affetti da LADA, tutti i pazienti con DM2 di nuova diagnosi dovrebbero essere sottoposti a **screening per la positività ad Ab anti-GAD** (marcatore immunitario con la più alta sensibilità). Se, tuttavia, le questioni economiche rappresentassero un ostacolo a questo *screening* di massa, il dosaggio degli Ab anti-GAD dovrebbe essere eseguito almeno nei pazienti con una delle seguenti caratteristiche: anamnesi familiare positiva per DM1 o malattie auto-immuni, peso normale o leggermente aumentato (BMI < 27), età all'esordio < 60 anni e scarso controllo metabolico nonostante poli-farmacoterapia.

Se vi è un forte sospetto di LADA in un individuo con Ab anti-GAD negativi, devono essere analizzati altri auto-anticorpi delle insule (ad esempio, ICA, IA-2, o ZnT8). Sebbene livelli elevati di Ab anti-GAD siano stati associati a un maggior rischio di richiesta di insulina rispetto ai livelli bassi, nella pratica clinica tali livelli non possono essere utilizzati per la scelta terapeutica.

Il gruppo di esperti raccomanda il **dosaggio dei livelli sierici di peptide C plasmatico a digiuno** come indicatore di residua funzione β -cellulare. La misurazione del peptide C dovrebbe **guidare il processo decisionale per la scelta del trattamento**. Gli esperti hanno dato indicazioni terapeutiche sulla base di tre categorie di livelli basali di peptide C:

- **< 0.3 nmol/L:** viene raccomandato un regime di insulina secondo schema *basal-bolus* come per il DM1. Se ciò si verifica al momento della diagnosi, si può considerare che i pazienti abbiano il DM1 e successivamente si possono seguire le LG nazionali e internazionali approvate per il DM1;
- **0.3-0.7 nmol/L:** definiti dal pannello come "area grigia" in cui è raccomandato un algoritmo ADA/EASD "modificato" per DM2. La modifica consiste nell'evitare l'uso di farmaci ipoglicemizzanti che possono avere un effetto sul deterioramento della funzione delle β -cellule (SU). Deve essere presa in considerazione l'insulina in combinazione con altre terapie per migliorare il controllo metabolico, prendendo in considerazione vantaggi/svantaggi e persino pericoli dell'utilizzo di determinate classi di farmaci. Il *follow-up* dei pazienti in questa categoria di peptide C dovrebbe avvenire almeno ogni 6 mesi. Si noti che molti pazienti affetti da DM1 ad esordio adulto al momento della diagnosi hanno livelli di peptide C in questo intervallo, quindi i pazienti con marcata iperglicemia potrebbero dover iniziare con l'insulina con revisione frequente;
- **> 0.7 nmol/L:** si suggerisce un algoritmo ADA/EASD modificato come per DM2, ma che tiene conto della natura potenzialmente progressiva del LADA, monitorando il peptide C per eventuale modifica terapeutica,

soprattutto se presente un deterioramento del controllo glicemico; alcuni di questi casi avranno auto-anticorpi falsi positivi e quindi saranno veri DM2.

CONCLUSIONI

I pazienti identificati come affetti da LADA rappresentano fino al 12% di tutti i pazienti con diabete che afferiscono ai nostri ambulatori.

Queste raccomandazioni offrono una guida personalizzata, multi-dimensionale e integrata per facilitare la gestione del LADA.

BIBLIOGRAFIA

1. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* [2020, 69: 2037-47](#).
2. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care* [2000, 23: 1707-8](#).
3. Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [2011 \(9\): CD006165](#).
4. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, et al. Metformin improves peripheral insulin sensitivity in youth with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3265-78](#).
5. Yang Z, Zhou Z, Li X, et al. Rosiglitazone preserves islet β -cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* [2009, 83: 54-60](#).
6. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, et al. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* [2011, 164: 239-45](#).
7. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* [2014, 37: e11-2](#).
8. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* [2016, 32: 289-96](#).
9. Hals IK, Fiskvik Fleiner H, Reimers N, et al. Investigating optimal β -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: results from a 21-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* [2019, 21: 2219-27](#).
10. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, 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: 1490-8](#).