

SIMPOSIO

Il LADA, un diabete di tipo 1.5? LADA, a type 1.5 diabetes?

Luca Patti¹, Amelia Caretto², Erika Pedone², Andrea Laurenzi²

¹ Endocrinologia, Dipartimento di Medicina interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova. ² Medicina Interna ad Indirizzo Diabetologico ed Endocrino Metabolico, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano.

Corresponding author: laurenzi.andrea@hsr.it

Abstract

Patients with autoimmune diabetes mellitus show a certain variability from an epidemiological, pathogenetic and clinical point of view. Within this phenotypic variety, LADA has been described as a type of autoimmune diabetes with a latent course, characterized by onset in adulthood and slower progression towards insulin therapy if compared to the classic form of type 1 diabetes.

The proposed diagnostic criteria for LADA are age of onset after 30 years, antibody positivity, insulin independence for at least six months after diagnosis. However, in clinical practice it is common experience to observe that age of onset largely overlaps with other forms of diabetes, that in the history of diabetes antibodies positivity can be changeable and that shared criteria defining the time of insulin therapy starting after diagnosis of diabetes are lacking. On the other hand, correctly identifying patients with autoimmune diabetes is essential both from a clinical point of view, to offer them the best therapeutic approach, and in the pre-clinical phase because of the availability in the near future of immunotherapies that can delay the onset of the insulin therapy in the natural history of diabetes.

Therefore, this review focuses on the clinical characteristics of LADA and on possible strategies to identify patients with this type of diabetes, in order to offer them therapeutic options that, in addition to obtaining adequate glycemic control, aim to preserve beta cell function during the natural history of autoimmune diabetes.

KEY WORDS insulin; autoimmunity; adult; antibodies; latent.

Riassunto

I pazienti con il diabete mellito ad eziologia autoimmune presentano una certa variabilità dal punto di vista epidemiologico, patogenetico e del decorso clinico. All'interno di questa varietà fenotipica è stato descritto il LADA, una forma di diabete autoimmune a decorso latente, con insorgenza nell'età adulta e progressione verso la terapia insulinica più lenta rispetto alla forma classica di diabete di tipo 1.

I criteri diagnostici proposti per il LADA sono una età di insorgenza dopo i 30 anni, la positività anticorpale, la non necessità di insulina



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Patti L, Caretto A, Pedone E, Laurenzi A. Il LADA, un diabete di tipo 1.5? JAMD 26:107-118, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.2.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2023

Accepted May, 2023

Published September, 2023

Copyright © 2023 Laurenzi A. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

per almeno sei mesi dalla diagnosi. Tuttavia, nella pratica clinica è esperienza comune osservare come l'età di insorgenza presenti un'ampia sovrapposizione con altre forme di diabete, come nel corso della storia della malattia la positività degli anticorpi del diabete possa essere mutevole e come non esistano criteri condivisi che indichino la tempistica di inizio della terapia insulinica dopo la diagnosi di diabete. D'altro canto, identificare correttamente i pazienti con diabete autoimmune è fondamentale sia dal punto di vista clinico, per offrire loro il migliore approccio terapeutico, sia in fase pre-clinica per la disponibilità nel prossimo futuro di immunoterapie che possano ritardare l'insorgenza della fase disglucemica del diabete.

Questa rassegna si focalizza pertanto sulle caratteristiche cliniche del LADA e sulle possibili strategie per identificare i pazienti con questo tipo di diabete, al fine di offrire loro le opzioni terapeutiche che, oltre all'ottenimento di un compenso glicemico adeguato, abbiano lo scopo di preservare la funzione beta cellulare nel corso della storia naturale del diabete autoimmune.

PAROLE CHIAVE insulina; autoimmunità; adulto; anticorpi; latente.

Introduzione

Il diabete autoimmune latente negli adulti (*latent autoimmune diabetes of the adult* - LADA) è una forma lentamente progressiva di diabete autoimmune, con un'età di insorgenza più avanzata e che non necessita di terapia insulinica per un certo periodo di tempo dopo la diagnosi⁽¹⁾.

L'Immunology of Diabetes Society (IDS) ha stabilito i tre criteri principali per diagnosticare il LADA:

1. età alla diagnosi di almeno 30 anni,
2. presenza nel siero di autoanticorpi delle isole,
3. assenza di necessità di insulina per almeno 6 mesi dopo la diagnosi⁽²⁾.

Tuttavia, la definizione precisa di LADA rimane controversa, perché nessuno di questi tre criteri è dirimente: l'età di esordio presenta un'ampia sovrapposizione da un lato con la forma "classica" di diabete di tipo 1 (T1D) ad esordio tardivo, dall'altro con i casi di diabete mellito lentamente progressivo ad esordio giovanile, ossia, secondo una definizione non ancora univocamente riconosciuta, il LADY (Latent Autoimmune Diabetes of the Young)⁽³⁾; la positività degli anticorpi circolanti delle isole è un criterio ne-

cessario, indipendentemente dal titolo, dal numero o dalla specificità dell'epitopo⁽⁴⁾. L'insulino-indipendenza per almeno sei mesi dalla diagnosi risente della mancanza di criteri oggettivi che definiscano univocamente il momento di iniziare l'insulina nella storia naturale della malattia, oltre che della diversa sensibilità dei diabetologi nel proporre la terapia insulinica e delle resistenze del paziente alla terapia iniettiva⁽⁵⁾.

Di conseguenza, l'eterogeneità dei fenotipi all'interno della definizione di LADA impedisce l'istituzione di un algoritmo di trattamento valido in ogni situazione. Tuttavia, la caratterizzazione completa dei pazienti con LADA in termini di epidemiologia, patogenesi, decorso clinico e la loro distinzione dagli altri tipi di diabete presenta ricadute cliniche importanti, in quanto consentirebbe in primo luogo di fornire al paziente il trattamento più idoneo e, in secondo luogo, aprirebbe alla possibilità di fornire trattamenti che diano un beneficio sulla progressiva perdita delle β -cellule nella storia naturale della malattia⁽⁶⁾.

Epidemiologia

Il LADA non è una patologia rara: Fin dal 1977, Irvine et al. hanno riscontrato che l'11% dei soggetti con diagnosi iniziale di diabete di tipo 2 (T2D) presentava anticorpi contro le β -cellule produttrici di insulina, caratteristica del T1D e indicativa di una patogenesi autoimmune⁽⁷⁾. Studi condotti tra i caucasici del Nord Europa hanno riportato che circa il 40% dei casi di T1D si verifica in persone di età superiore ai 30 anni⁽⁸⁾. Un recente studio supportato dalla Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRF) ha permesso di definire chiaramente le dimensioni del problema, mostrando come l'insorgenza del diabete ad eziologia autoimmune avvenga dopo i 30 anni di età nel 48% dei casi analizzati (circa 244.000 sui 510.000 casi totali) e dopo i 20 anni in oltre il 60% dei casi⁽⁹⁾.

Tuttavia, la prevalenza di tale condizione sembra variare tra i diversi Paesi e le diverse popolazioni, probabilmente a causa di differenze nel disegno degli studi e nei criteri di inclusione, nonché di stili di vita ed etnie differenti. In Action LADA, uno studio multicentrico europeo che ha valutato oltre 6.000 pazienti con diabete insorto in età adulta, la frequenza complessiva della positività agli autoanticorpi anti insula pancreatica (ICA) è stata riportata nel 9,7%

dei soggetti con diagnosi di T2D, anche se sono state riscontrate differenze consistenti tra i pazienti residenti nel Nord e nel Sud Europa, comprese tra il 4% e il 10%⁽¹⁰⁾. In accordo con questi dati, lo studio NIRAD (Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) ha rilevato una frequenza cumulativa di positività per autoanticorpi (decarbossilasi dell'acido glutammico [GAD] e/o proteina tirosina fosfatasi [IA-2]) nel 5% dei pazienti italiani con supposto T2D⁽¹¹⁾.

Patogenesi

Una forma lentamente progressiva di diabete mellito autoimmune, è stata descritta per la prima volta oltre 30 anni fa⁽¹²⁾. Successivamente, sono state identificate le caratteristiche cliniche, metaboliche, genetiche e immunologiche uniche del LADA⁽¹³⁾.

Se confrontato con il T1D "classico", il LADA appare come l'estremo dello spettro del diabete autoimmune nel quale la suscettibilità genetica, la risposta autoimmune e l'esordio senza necessità di insulina definiscono caratteristiche fenotipiche, almeno all'esordio, più vicine a quelle del T2D che a quelle del T1D dell'adulto⁽⁶⁾. Al contrario, dal punto di vista fisiologico il LADA risulta difficilmente distinguibile dal T1D classico, sebbene il T1D ad insorgenza giovanile abbia un carico immunogenetico maggiore con una più rapida compromissione delle β -cellule^(7,14), come dimostrato sia dai livelli più bassi di C-peptide alla diagnosi che da una più rapida diminuzione di C-peptide nel corso della patologia⁽¹⁵⁾.

Caratteristiche genetiche

Nel T1D l'influenza genetica più forte è conferita dai geni del complesso HLA, responsabili di circa la metà della suscettibilità genetica⁽¹⁶⁾. Al contrario, l'influenza genetica sul rischio di T2D sembra essere diffusa in tutto il genoma e attribuita a un gran numero di varianti genetiche comuni, ognuna delle quali contribuisce in minima parte all'ereditabilità della malattia.

Analogamente al diabete di tipo 1, il LADA è strettamente legato ai geni del complesso HLA e, inoltre, il rischio più elevato si osserva nei portatori degli aplotipi HLA-DRB1*04-DQB1*03:02 e HLADR-B1*03:01-DQB1*02:01, che conferiscono anche il rischio più elevato di sviluppare il T1D⁽¹⁷⁾, a conferma del preponderante coinvolgimento del sistema immunitario nella patogenesi del LADA. Inoltre, il LADA è legato a varianti associate al T1D al di fuori della

regione HLA, tra cui PTPN22, INS e SH2B3. È stata segnalata anche una sovrapposizione genetica con il T2D: L'effetto più forte è conferito dalle varianti nel gene del fattore di trascrizione 7-like 2 (TCF7L2), che è associato a un aumento del rischio di LADA del 30%⁽¹⁸⁾. La maggior parte delle varianti genetiche di rischio note legate al T2D sono associate alla secrezione di insulina più che all'insulino-resistenza⁽¹⁹⁾.

Queste evidenze provengono principalmente da studi sui geni candidati, il più ampio dei quali si è basato su 978 casi di LADA di origine europea⁽¹⁷⁾; tuttavia, in seguito è stato pubblicato il primo studio di associazione *genome-wide* (GWAS) sul LADA, che include dati aggregati di 2634 pazienti⁽²⁰⁾. Questo studio conferma che la base genetica del LADA assomiglia principalmente a quella del T1D, ma comprende anche varianti genetiche associate al T2D. È importante notare che gli studi condotti finora dimostrano costantemente che l'eccesso di rischio di LADA conferito dai genotipi HLA è molto più forte del rischio osservato per le varianti genetiche associate al T2D⁽²¹⁾. A sostegno di ciò, uno studio sulla storia familiare del diabete ha indicato che il rischio di sviluppare LADA è aumentato di sei volte nei soggetti con storia familiare di T1D rispetto a una probabilità due volte superiore in quelli con storia familiare di T2D⁽²²⁾.

Da questi risultati si deduce che i pazienti con LADA possono condividere caratteristiche genetiche sia con il T1D che con il T2D, suggerendo che possa rappresentare una commistione genetica dei due tipi di diabete. La questione, in parte ancora irrisolta, è se questa mescolanza genetica rappresenti una sindrome patologica distinta o faccia parte di un continuum autoimmune.

Autoimmunità

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno identificato un ruolo importante dell'immunità innata, cellulare e umorale nella patogenesi del LADA. Si ritiene che durante l'esordio e la progressione del diabete autoimmune esista un cross talk tra le cellule beta pancreatiche e varie cellule dell'immunità adattativa e innata⁽²³⁾: macrofagi, cellule natural killer (NK), cellule dendritiche e neutrofili svolgono infatti un ruolo cruciale. Wang et al.⁽²⁴⁾ hanno riscontrato un numero maggiore di cellule NK inducibili con interferone (IFN) nei pazienti con LADA di nuova diagnosi rispetto ai controlli. L'IFN rilasciato dalle cellule NK potrebbe promuovere l'insorgenza del LADA influenzando le β -cellule delle isole pancreatiche. Il

ruolo delle cellule NK nel LADA non è ben compreso: alcuni studi riportano una diminuzione del numero di cellule NK, mentre altri studi ne hanno indicato un aumento⁽²⁵⁾.

Inoltre, l'insulite è un segno distintivo della disfunzione immunomediata delle cellule beta ed è caratterizzata da vari infiltrati di cellule immunitarie, costituiti da linfociti T citotossici CD8+, linfociti T CD4+ e linfociti B⁽²⁶⁾. Uno studio recente ha anche indicato che l'autoimmunità mediata dalle cellule T svolge un ruolo importante nella distruzione delle β -cellule e nel peggioramento del controllo glicemico, il che implica che le proporzioni alterate e i difetti funzionali delle sottopopolazioni di linfociti T sono una causa importante dell'autoimmunità nel LADA⁽²⁷⁾. Anche le sottopopolazioni di linfociti B presentano un'alterazione: le dimensioni della zona marginale B sono aumentate, mentre il numero di linfociti B follicolari e di linfociti B regolatori (B10) produttori di IL-10 è diminuito. Questo cambiamento è stato associato alla perdita dell'auto-tolleranza e alla distruzione delle cellule beta pancreatiche⁽²⁸⁾.

L'immunità umorale si riflette principalmente nella presenza di autoanticorpi anti-insulina nel siero dei pazienti con LADA. In effetti, l'autoimmunità verso le cellule beta dell'isole pancreatiche precede di diversi anni l'insorgenza della patologia. Uno studio prospettico ha verificato questo fenomeno in quasi il 60% dei pazienti LADA⁽²⁹⁾.

Gli autoanticorpi rilevabili nei soggetti con LADA sono gli stessi utilizzati per identificare il T1D: gli autoanticorpi diretti contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), contro l'insulina (IAA), contro la proteina tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2A), contro l'isoforma 8 del trasportatore dello zinco (ZnT8) e contro le cellule β del pancreas produttrici di insulina (ICA)⁽³⁰⁾. Il GADA è il marcatore più sensibile di LADA in quanto è l'autoanticorpo largamente più frequente, sia in Europa che in Cina; tuttavia, la positività a GADA è una condizione non necessaria alla diagnosi di LADA, perché è sufficiente la presenza di uno qualsiasi dei suddetti autoanticorpi per soddisfare il criterio diagnostico: lo studio Action LADA, uno studio multicentrico europeo, ha riscontrato che circa il 90% dei soggetti LADA con autoanticorpi associati al diabete sono GADA positivi, mentre solo il 10% è GADA negativo e può essere individuato dagli anticorpi contro l'antigene associato all'insulina-2 (IA-2A) o il trasportatore dello zinco 8 (ZnT8A)⁽¹⁰⁾. I soggetti con elevati livelli di GADA tendono a un fenotipo simile a quello del T1D, con un body mass

index (BMI) più basso e una minore prevalenza di sindrome metabolica⁽³¹⁾.

In merito alla positività di più anticorpi, sono stati riscontrati anticorpi multipli nel 24% dei pazienti positivi agli anticorpi nell'Action LADA e nel 10% dei pazienti LADA nel Norwegian HUNT Study⁽³²⁾. La presenza combinata di GADA, IA-2 e IAA è associata a un'insorgenza clinica più rapida dell'iperglicemia rispetto alla presenza di un solo tipo di anticorpo anche durante la fase di prediagnosi nell'età pediatrica⁽³³⁾.

Anche il titolo anticorpale sembrerebbe essere espressione di un diverso grado di risposta autoimmune. Lo studio NIRAD ha riportato che i pazienti LADA con un alto titolo di GADA sono più giovani e fenotipicamente più simili al T1D classico, rispetto ai pazienti con GADA a basso titolo⁽³⁴⁾. Inoltre, questi soggetti sembrano avere un rischio maggiore di progressione verso il trattamento insulinico e mostrano livelli più bassi di C-peptide. Al contrario, altri studi hanno riscontrato che titoli elevati di GADA sono predittivi della necessità di una terapia insulinica solo alla diagnosi, ma non nella successiva storia naturale della malattia; secondo questi autori il titolo di GADA non sarebbe pertanto un buon predittore del declino della funzione β -cellulare⁽³⁵⁾. Certamente, i pazienti con GADA ad alto titolo presentano una maggiore prevalenza di altri autoanticorpi organo-specifici, come gli autoanticorpi anti-perossidasi tiroidea, suggerendo un coinvolgimento autoimmune più ampio in questo gruppo rispetto al gruppo GADA a basso titolo⁽³⁶⁾. Inoltre, sia nei caucasici che nei non, i soggetti con un basso titolo di GADA mostrano un rischio minore di chetosi rispetto a quelli con un alto titolo, ma tratti più pronunciati di insulino-resistenza, una maggiore prevalenza di obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e malattie cardiovascolari. In accordo con questi risultati, nella popolazione coreana è stato rilevato che i livelli di GADA erano inversamente associati all'età di insorgenza della malattia, ai livelli di C-peptide a digiuno e stimolato, nonché al BMI, al colesterolo totale e ai trigliceridi⁽³⁷⁾.

Una indagine condotta in Giappone su scala nazionale ha provato ad identificare un livello soglia di GADA, mostrando che un valore superiore 13,6 U/mL, associato ad una età di esordio inferiore a 47 anni e ad un livello di C-peptide a digiuno inferiore a 0,65 ng/mL predice una più rapida progressione verso la dipendenza da insulina⁽³⁸⁾. Tuttavia, la definizione di positività autoanticorpale non è univoca

e in diversi studi sono stati applicati diversi punti di cut-off. I falsi positivi possono essere limitati impostando un cut-off più alto o ripetendo le misurazioni positive, sebbene il termine “falso positivo” applicato allo stato mutevole degli autoanticorpi potrebbe essere fuorviante, poiché anche la positività transitoria degli autoanticorpi indica una predisposizione all'autoimmunità. Infatti, gli studi longitudinali hanno evidenziato la possibilità del cambiamento dello stato autoanticorpale nel tempo, poiché gli autoanticorpi esistenti possono essere persi nel corso della storia naturale della malattia ed altri autoanticorpi possono svilupparsi. Infine, esiste la possibilità che anche in alcuni pazienti anticorpo-negativi, il diabete possa essere autoimmune, definito da una risposta delle cellule T contro le isole pancreatiche⁽³⁹⁾.

Fattori metabolici

I pazienti con diabete autoimmune in età adulta presentano generalmente un profilo metabolico migliore rispetto a quelli con T2D, con livelli più bassi di trigliceridi, più alti di colesterolo HDL e più bassi di BMI, rapporto vita/fianchi e pressione arteriosa. Tra i pazienti GADA-positivi, questi parametri metabolici alterati tendono a essere significativamente migliori nei pazienti con GADA ad alto titolo rispetto a quelli con basso titolo, ma senza una chiara distinzione tra i gruppi.

Queste ampie differenze nei parametri metabolici si traducono in un maggior numero di segni di sindrome metabolica nei pazienti GADA-negativi rispetto a quelli GADA-positivi, indipendentemente dal fatto che questi ultimi siano affetti da LADA o da T1D insorto nell'adulto⁽⁴⁰⁾.

Redondo e collaboratori hanno proposto l'ipotesi che il diabete clinico si manifesti quando l'autoimmunità anti-isole nel T1D o la disfunzione non autoimmune delle cellule beta nel T2D riducono la capacità secretoria dell'insulina al di sotto di una soglia determinata dall'insulino-resistenza (IR), che può variare da bassa nel T1D a elevata nel T2D⁽⁴¹⁾. Contrariamente allo sviluppo del T1D e del T2D, tre meccanismi sono alla base dello sviluppo del LADA: autoimmunità anti-isole, disfunzione non autoimmune della beta-cellula e IR elevata. Questa ipotesi è supportata dall'osservazione che all'inizio del T2D o LADA rispetto al T1D, i bambini obesi e in sovrappeso hanno una maggiore funzione delle cellule beta rispetto ai bambini più magri.

Fattori ambientali

Numerosi studi hanno indicato che l'attività fisica, il fumo, il consumo di bevande zuccherate, l'assunzione di caffè, i virus e il microbiota intestinale sono correlati a disturbi del metabolismo del glucosio, della sensibilità all'insulina e della distruzione autoimmune del LADA.

I soggetti che svolgono attività fisica quotidiana hanno un rischio tre volte inferiore di sviluppare il LADA rispetto a quelli che svolgono attività fisica meno di una volta alla settimana.

Recentemente, è stata riscontrata una relazione tra il microbiota intestinale e il bersaglio autoimmune delle cellule beta delle isole pancreatiche⁽⁴²⁾. I pazienti affetti da LADA presentano diversi profili di microbiota intestinale e metabolici rispetto ai soggetti sani e ai classici pazienti con diabete di tipo 1 e 2. Ciò suggerisce che anche la disbiosi intestinale nei pazienti con diabete autoimmune possa contribuire all'insorgenza e alla progressione della malattia, ma sono necessarie ulteriori prove di alta qualità per confermarlo.

Aspetti clinici

Problematiche legate alla diagnosi

L'età limite minima riportata per l'insorgenza del LADA varia da 25 a 40 anni^(43,44) ma si tratta di un limite arbitrario. È probabile che un adolescente o un giovane adulto (di età inferiore a 25 anni) con fenotipo T2D, che risponde bene agli agenti antidiabetici orali inizialmente ma ha autoanticorpi, possa essere un paziente con LADA. Pertanto, non stabilire limiti di età ci aiuterebbe a comprendere meglio la patofisiologia alla base della malattia. Idealmente, studi longitudinali su pazienti con storia preclinica di LADA dovrebbero distinguere il LADA dal classico T1D ad esordio giovanile sulla base dei marcatori metabolici e immunogenetici.

La diagnosi di LADA è basata principalmente sulla sieropositività di almeno uno degli anticorpi del diabete autoimmune, più spesso i GADA. Per identificare i pazienti affetti da LADA, gli autoanticorpi delle isole dovrebbero essere *teoricamente* testati in tutti i casi di T2D di nuova diagnosi. Infatti, l'identificazione precoce di LADA ed un approccio terapeutico personalizzato potrebbero essere essenziali per rallentare il processo di autoimmunità e preservare la funzione delle cellule beta. Tuttavia, al momento non sono disponibili raccomandazioni generali sul

test degli anticorpi delle isole per il diabete dell'adulto. Attualmente, questi test vengono eseguiti solo se esiste un forte sospetto di LADA, solitamente sulla base di un BMI normale o basso. Da questo punto di vista, gli individui di peso normale sono considerati potenzialmente affetti da LADA e possono essere sottoposti a test immunologici, mentre gli adulti in sovrappeso e obesi hanno probabilità maggiore di avere il T2D e non vengono studiati⁽⁴⁵⁾. Sfortunatamente, questa pratica non tiene conto dell'evidenza che il LADA può verificarsi anche in soggetti con BMI elevato. D'altra parte, l'esecuzione di un pannello completo di autoanticorpi potrebbe non essere sempre realizzabile a causa dei costi elevati e delle difficoltà di interpretazione dei risultati se eseguita indiscriminatamente. Di conseguenza, rimane ancora controverso quale sia la strategia più adeguata per identificare i pazienti diabetici che hanno un aumentato rischio di LADA e devono essere testati per gli autoanticorpi.

Sono stati proposti diversi algoritmi per identificare l'eziologia autoimmune, che si basano su parametri clinici da considerare prima di procedere al test di laboratorio per autoanticorpi in tutti i pazienti con nuova diagnosi di diabete. In uno studio di coorte, l'applicazione di uno strumento di screening basato su

tre caratteristiche cliniche (BMI; scarso controllo glicemico; perdita di peso), ha permesso di identificare il 75% dei pazienti con LADA tra i soggetti con diabete ad insorgenza in età adulta⁽⁴⁶⁾. In seguito, Fourlanos et al.⁽⁴⁷⁾ hanno sviluppato un "punteggio di rischio clinico LADA" basato su cinque caratteristiche cliniche che sono risultate significativamente più frequenti nel diabete autoimmune rispetto al T2D alla diagnosi. Appare condivisibile la proposta di integrare questi criteri clinici con il dosaggio del peptide C, che consente sia di indirizzare il trattamento nei pazienti ad alto rischio di LADA che di dirimere tra T2D e LADA nei casi a rischio intermedio (Figura 1)⁽⁴⁸⁾.

Un altro criterio problematico per il LADA è l'indipendenza dall'insulina per almeno sei mesi dopo la diagnosi, in parte a causa della mancanza di una indicazione rigorosa per il trattamento con insulina. Inoltre, diversi fattori possono influenzare il periodo di indipendenza dall'insulina, incluso il corso naturale della malattia, la tempistica della diagnosi associata al decorso naturale e il giudizio clinico del medico, tutti fattori che possono differire da paziente a paziente. Infatti, il tempo trascorso fino al trattamento con insulina dipende molto dal giudizio clinico, non solo dal processo patologico. In particolare, i pazienti asintomatici e con diagnosi di dia-

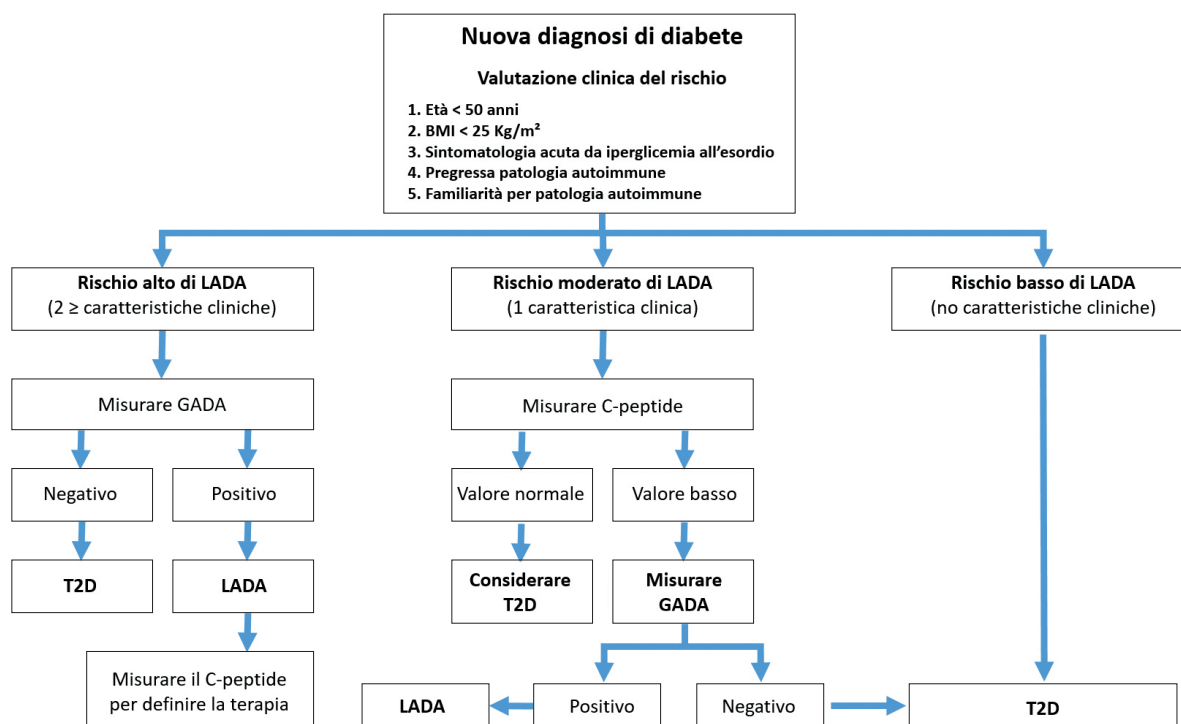


Figura 1 | Modificato da⁴⁸.

bete solo sulla base del riscontro di livelli elevati di glucosio nel sangue hanno maggiori probabilità di iniziare la terapia insulinica più tardi rispetto a quelli con diagnosi di diabete dopo essere stati sintomatici, vale a dire più tardivamente nel corso della storia naturale della malattia. Inoltre, andrebbe discusso come classificare i pazienti con autoanticorpi che ricevono inizialmente il trattamento con insulina per un periodo di tempo limitato e che successivamente viene sospeso. Quindi, la questione della dipendenza insulinica è più problematica e può essere risolta solo conducendo studi prospettici a lungo termine più ampi che abbiano criteri predefiniti per iniziare il trattamento con insulina e analizzare la funzione delle cellule beta (Tabella 1).

Queste difficoltà nel definire i criteri oggettivi per la caratterizzazione del LADA sono tali da portare gli Autori delle ultime versioni degli *Standards of Care in Diabetes* della American Diabetes Association a rinunciare alla definizione di LADA e a considerare che “tutte le forme di diabete mediate dalla distruzione autoimmune delle cellule β sono incluse nella definizione di diabete di tipo 1”⁽⁴⁹⁾.

Storia naturale del LADA

Il destino a medio-lungo termine dei pazienti con LADA è la progressiva perdita della funzione β -cellulare. I dati dello United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) hanno mostrato che tra i soggetti con diagnosi iniziale di T2D, l'84% di quelli positivi ai GADA al momento della diagnosi è progredito verso l'insulino-dipendenza entro 6 anni, rispetto al 14% dei soggetti negativi agli anticorpi⁽³⁵⁾. È stata osservata una correlazione tra la positività anticorpale multipla all'insorgenza del LADA e l'aumento del rischio di progressione della malattia, che risulta altamente predittiva di progressione verso l'insulino-dipendenza dopo la diagnosi⁽⁵⁰⁾.

Esistono solo pochi studi relativi all'insorgenza di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia) nei LADA e sono stati riportati risultati controversi, in parte dovuti a una sostanziale eterogeneità riguardo alla durata della malattia dei soggetti dello studio. Limitatamente ai pazienti con una breve durata della malattia, le complicanze microvascolari nei LADA sembrano essere meno frequenti rispetto ai pazienti affetti da T2D. In particolare, il Fremantle Diabetes Study⁽⁵¹⁾ ha mostrato una minore frequenza di microalbuminuria nei pazienti con una diagnosi recente di LADA rispetto a quelli con T2D. Inoltre, nello stesso studio è stata riscontrata un'associazione tra la positività ai GADA e un rischio ridotto di sviluppare microalbuminuria durante un periodo di follow-up (5 anni), senza trovare differenze tra LADA e T2D per quanto riguarda la prevalenza delle complicanze microvascolari come retinopatia e nefropatia⁽⁵²⁾. Tuttavia, lo studio BOTNIA ha osservato che i pazienti con una durata della malattia maggiore di 5 anni avevano un rischio maggiore di retinopatia; inoltre, il tasso di neuropatia sembra più prevalente nei LADA che nei T2D⁽⁵³⁾. Sulla base del profilo metabolico più sano dei pazienti con LADA rispetto a quelli con T2D, si potrebbe ipotizzare un rischio inferiore di complicanze macrovascolari, tra cui coronaropatie, ictus e malattie delle arterie periferiche. I dati attuali mostrano esiti cardiovascolari simili nei LADA e nei T2D. Nello studio BOTNIA non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra LADA e T2D per quanto riguarda le malattie coronariche, l'ictus, la mortalità generale e la mortalità cardiovascolare. Risultati simili sono emersi da altri studi. Il Fremantle Diabetes Study⁽⁵¹⁾ non ha evidenziato un tasso diverso di malattie cardiovascolari e mortalità nei LADA rispetto ai T2D, mentre lo studio HUNT2⁽⁵⁴⁾ ha osservato un aumento simile del rischio cardiovascolare.

Tabella 1 | Limiti dei criteri diagnostici del LADA.

Insorgenza prima dei 30 anni	<ul style="list-style-type: none"> - Limite arbitrario - Ampia sovrapposizione con T2D e T1D “classico”
Positività agli autoanticorpi	<ul style="list-style-type: none"> - Non disponibili linee guida su quando effettuare il test - Lo stato anticorpale può variare nel corso della storia naturale della malattia - Rischio di falsi negativi e falsi positivi con le metodiche di laboratorio disponibili
Insulino-indipendenza per almeno 6 mesi dopo la diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> - Assenza di criteri rigorosi su quando iniziare la terapia insulinica nel corso della storia naturale del diabete - Impostazione di terapia insulinica alla diagnosi che dipende dalla modalità di esordio (più tardiva nei pazienti asintomatici e con elevazione della glicemia molto modesta) - La resistenza alla terapia iniettiva da parte dei pazienti può influenzare la tempistica di inizio della terapia

scolare nei pazienti positivi agli anticorpi GAD e in quelli negativi, rispetto ai pazienti non diabetici. Nel complesso, questi risultati suggeriscono che diversi meccanismi patogenetici potrebbero modulare l'insorgenza di complicanze macrovascolari nei LADA, indipendentemente dal profilo metabolico.

Sia nel T1D che nel T2D sono stati osservati un metabolismo osseo alterato e un aumento del rischio di fratture, in parte dovuto alla riduzione della formazione ossea. Uno studio trasversale⁽⁵⁵⁾ ha dimostrato che il riassorbimento osseo è ridotto sia nei soggetti LADA che in quelli con T2D rispetto ai soggetti non diabetici, mentre la sclerostina circolante – che è un antagonista della formazione ossea osteoblastica – è aumentata solo nel T2D, probabilmente a causa dell'associazione tra i livelli di sclerostina e la sindrome metabolica, più prevalente nel T2D che nel LADA. Tuttavia, questi dati suggeriscono che le vie coinvolte nel metabolismo osseo differiscono tra questi due tipi di diabete e sono necessari ulteriori studi per chiarire la patogenesi della compromissione ossea ed esplorare il potenziale ruolo della sclerostina sulla fragilità ossea associata al diabete.

Trattamento

Sebbene siano disponibili varie raccomandazioni per il trattamento dei soggetti con T1D e T2D, finora non sono state pubblicate linee guida specifiche per il trattamento dei pazienti con LADA. Pertanto, i pazienti con LADA possono ricevere un trattamento talvolta simile a quello per pazienti con T1D oppure altre volte simile a quello per pazienti con T2D con conseguente rapida progressione verso uno stato insulino-dipendente⁽⁵⁶⁾.

Modifiche dello stile di vita

La strategia dietetica terapeutica nei pazienti con LADA è simile a quella del T1D classico. I pazienti obesi con LADA traggono beneficio dalla restrizione calorica e dall'aumento dei livelli di attività fisica. I risultati dello studio del Nord-Trøndelag hanno suggerito che l'aumento dell'età, l'eccesso di peso e l'inattività fisica sono forti fattori di rischio per LADA⁽²⁸⁾. Da questi risultati si deduce un ruolo cruciale dell'insulino-resistenza nella patogenesi del LADA con implicazioni significative per la salute pubblica perché suggeriscono che la storia naturale del LADA possa essere influenzata anche da fattori ambientali, quin-

di che sia quantomeno possibile prolungare la fase di insulino-indipendenza.

Farmaci insulino-sensibilizzanti

Ad oggi, nessuno studio prospettico di grandi dimensioni a lungo termine ha valutato l'efficacia di metformina nel trattamento del LADA. I pazienti con LADA potrebbero trarre beneficio dalla terapia con i tiazolidinedioni (TZD) perché potrebbero aumentare la capacità delle cellule beta di rilevare e rispondere alle fluttuazioni dei livelli di glucosio all'interno dell'intervallo fisiologico, migliorare la sensibilità all'insulina, preservare la struttura delle isole pancreatiche e la funzione secretoria dell'insulina, proteggere le cellule beta dallo stress ossidativo e dall'apoptosi, aumentare la massa delle cellule beta, nonché esercitare proprietà antinfiammatorie e antiaterogeniche.

Uno studio randomizzato controllato che ha confrontato l'insulina da sola contro rosigitazione più insulina in pazienti con LADA ha riscontrato una preservazione della funzione delle cellule beta nel gruppo con rosigitazione, ma solo se associato ad insulina⁽⁵⁷⁾. È stato ipotizzato che il rosigitazione possa promuovere il potenziale regolatore dei linfociti T CD4+ CD25+, che hanno effetti protettivi contro il diabete autoimmune. Tuttavia, un altro studio ha invece riscontrato che il pioglitazione potrebbe accelerare il decorso del LADA⁽⁵⁸⁾. Pertanto, per chiarire se il pioglitazione possa avere un ruolo nella progressione del LADA, sono necessari ulteriori studi prospettici e interventistici.

Sulfoniluree

Sulla base del meccanismo d'azione, è ragionevole ipotizzare che le sulfoniluree (SU) possano accelerare il progressivo deterioramento delle cellule beta e anticipare il tempo di inizio della terapia insulinica nella storia naturale del LADA. Diversi studi hanno confermato questa ipotesi⁽⁶⁰⁾, pertanto le SU non dovrebbero essere utilizzate come terapia di prima linea nei pazienti con LADA.

Inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP4-i)

Gli inibitori della DPP-4 potrebbero rappresentare un approccio terapeutico appropriato che offre controllo metabolico e miglioramento della storia naturale della malattia nei pazienti con LADA. Linagliptin sembra rallentare il tasso di declino dei livelli di peptide C nei pazienti con LADA in un periodo di malattia di

due anni⁽⁵⁹⁾ preservando la funzione delle cellule beta nei pazienti con LADA di recente insorgenza dopo 12 mesi di follow-up. Inoltre, un lavoro condotto in Giappone ha osservato che il trattamento del LADA con sitagliptin può essere efficace nel preservare la funzione delle cellule beta per almeno quattro anni, probabilmente attraverso gli effetti immunomodulatori degli inibitori della DPP-4⁽⁶⁰⁾.

Complessivamente, questi dati suggeriscono che nel LADA gli inibitori della DPP-4 hanno una particolare valenza terapeutica. Sono necessarie ulteriori indagini che coinvolgano una coorte più ampia per valutare i risultati clinici ed esplorare a fondo il meccanismo di conservazione delle cellule beta in questi pazienti.

Agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA)

Il trattamento con gli agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA) exenatide o liraglutide, in pazienti con LADA, è stato valutato in uno studio prospettico della durata di sei mesi, che ha rilevato una riduzione non significativa del livello medio aggiustato di emoglobina glicata (HbA1c), inferiore alla riduzione osservata nei pazienti negativi agli anticorpi. Inoltre, la risposta glicemica alla terapia con GLP-1RA era considerevolmente più debole in coloro che erano positivi agli anticorpi GADA o IA2 o avevano una grave carenza di insulina⁽⁶¹⁾. Un altro studio ha invece riportato un effetto favorevole del GLP-1 RA dulaglutide sul controllo glicemico nel LADA⁽⁶²⁾. Tuttavia, ulteriori studi con una coorte più ampia e una durata del trattamento più lunga potranno confermare se queste terapie siano efficaci nel rallentare la progressione verso la dipendenza da insulina e nel ridurre le complicanze diabetiche nei pazienti con LADA.

Terapia insulinica

La terapia insulinica precoce ha mostrato di potere preservare la funzione delle cellule beta tra i pazienti con LADA. L'analisi dei sottogruppi ha

dimostrato che l'intervento insulinico fosse altamente efficace nei pazienti con LADA con titoli GADA elevati e preservata funzione delle cellule beta al basale⁽⁶³⁾. Non sorprende pertanto il riscontro di una maggiore preservazione della funzione delle cellule beta con insulina rispetto a quella con SU in pazienti con fenotipo simile al T2D, ma con positività a ICA e GADA⁽⁶⁴⁾. Uno studio di follow-up di tre anni ha dimostrato che il trattamento precoce con insulina nel LADA era sicuro e ben tollerato, ottenendo un migliore controllo metabolico⁽⁶⁵⁾.

La progressione verso uno stato insulino-dipendente nel LADA differisce in base alle caratteristiche cliniche e biochimiche. Il regime insulinico ottimale nei pazienti con LADA rimane non univoco. Dato che la rapida perdita di rilascio di insulina si verifica all'inizio del LADA, l'impostazione di una terapia multi-iniettiva rappresenta il gold standard. Da un punto di vista pratico, potrebbe essere difficile impostare iniezioni multiple di insulina in pazienti con LADA, in particolare quando i loro livelli di glucosio nel sangue sono solo moderatamente elevati; quindi, in tali pazienti, un'iniezione di insulina ad azione prolungata potrebbe essere una buona alternativa^(63,66). In uno studio clinico randomizzato condotto in Scandinavia, i pazienti con LADA trattati con metformina sono stati randomizzati al trattamento aggiuntivo con insulina o sitagliptin, rivelando che il trattamento precoce con insulina può essere vantaggioso nel LADA ma non protegge da un attacco autoimmune alle cellule beta⁽⁶⁷⁾.

Nel complesso, ad oggi, gli studi sulla terapia insulinica precoce nel LADA e sui suoi benefici nel preservare la funzione delle cellule beta presentano alcune discrepanze. Pertanto, sono giustificati studi su larga scala per chiarire queste incertezze (Tabella 2).

Tabella 2 | Riassunto dei pro e contro delle terapie nel LADA (senza considerare gli aspetti economici).

	PRO	CONTRO
Pioglitazone e metformina	- Meccanismo d'azione che contrasta l'insulino-resistenza	- Risultati contrastanti nei trials randomizzati controllati
Sulfoniuree	- Nessuno	- Limitati studi clinici a supporto - Rischio ipoglicemico
DPPIV-i	- Preservazione β -cellulare	- Limitati studi clinici a supporto
GLP1-RA	- Preservazione β -cellulare	- Limitati studi clinici a supporto
Terapia insulinica precoce	- Effetto favorevole sul compenso glicemico	- Risultati contrastanti sulla preservazione β -cellulare - Rischio ipoglicemico

Immunoterapia e prospettive future

La maggior parte degli studi di intervento immunitario sul diabete ad eziologia autoimmune non è riuscita a raggiungere il successo nel preservare la funzione delle cellule beta o ha dimostrato solo un effetto transitorio.

Una interessante possibilità in termini di prevenzione del diabete autoimmune è rappresentata dal teplizumab, anticorpo anti CD3 che nell'autunno 2022 ha ottenuto l'approvazione dalla Food and Drugs Administration per ritardare l'insorgenza del T1D nei pazienti con almeno 8 anni di età a rischio di sviluppare il diabete per sieropositività di almeno due autoanticorpi e che presentavano una condizione di "disglicemia" (definita come una glicemia a digiuno tra 110 mg/dl e 125 mg/dl, oppure una curva da carico di glucosio con una glicemia tra 140 mg/dl e 200 mg/dl a due ore oppure un valore di glicemia superiore a 200 mg/dl ai tempi 30, 60 o 90 minuti). Il ritardo medio nello sviluppo della malattia in soggetti trattati con teplizumab è stato di circa 2 anni. Dopo 7 anni di follow-up, il 72% dei soggetti randomizzati a placebo ha sviluppato il diabete, mentre tale percentuale si è ridotta al 43% nel gruppo dei soggetti trattati con teplizumab⁽⁶⁸⁾. Studi clinici con tempi di osservazione maggiori ci diranno se in tali soggetti l'insorgenza del T1D sia stata definitivamente evitata oppure ulteriormente ritardata. Inoltre, è interessante sottolineare che una maggiore efficacia del trattamento si è ottenuta in quei soggetti con fenotipo di malattia più aggressivo (anti-ZNT8+, HLA-DR4, c-peptide basso).

Le prospettive future risiedono nell'identificazione del profilo ideale di soggetti in cui tali trattamenti possano essere maggiormente efficaci, applicando pertanto un protocollo terapeutico di medicina di precisione, possibilmente volto anche ad identificare il momento migliore della storia naturale della malattia per effettuarli.

Conclusioni

Il diabete autoimmune è una malattia eterogenea che comprende un ampio spettro di caratteristiche cliniche e metaboliche, che vanno dal classico T1D con esordio nell'infanzia al LADA. Sono state identificate negli anni diverse caratteristiche riguardanti la clinica, le risposte immunitarie cellulari, i tratti metabolici e il background genetico dei pazienti adulti con diabete autoimmune. Pertanto, è giustificato un

consenso aggiornato di esperti internazionali sulla definizione e la diagnosi di LADA.

Ad oggi, la terapia più efficace per il LADA non è stata identificata a causa dell'ampia gamma di variazioni nelle sue presentazioni biochimiche e cliniche. Il cardine della gestione terapeutica del LADA è preservare la funzione delle cellule beta e prolungare il più possibile l'indipendenza dall'insulina offrendo un eccellente controllo metabolico e migliorando la storia naturale della malattia. Mentre non ci sono prove evidenti a sostegno dell'uso di metformina, le SU sono invece controindicate. Il rosiglitazone potrebbe potenzialmente essere di interesse per il LADA, ma ciò deve essere confermato attraverso ulteriori studi prospettici e interventistici. Gli inibitori della DPP-4 possono essere efficaci per il LADA, mentre i GLP-1RA non sembrano esercitare effetti benefici sulla riduzione dell'HbA1c o sulla risposta glicemica nel LADA.

Gli agenti immunomodulatori sembrano promettenti, ma gli studi clinici devono ancora dimostrare la loro efficacia. Pertanto, l'insulina sembra essere la pietra angolare della gestione terapeutica. Basandoci sui livelli di peptide C, l'insulina deve essere iniziata non appena necessario e il prima possibile. Tuttavia, recenti studi clinici sul trattamento del LADA non hanno fornito una strategia terapeutica univoca per i pazienti con LADA. Pertanto, appaiono giustificati ulteriori studi che portino ad identificare il miglior approccio terapeutico per aiutare a ritardare il più possibile la dipendenza da insulina preservando la funzione beta cellulare.

Bibliografia

1. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237-41, 1986.
2. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206-12, 2005.
3. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care* 23:1707-1708, 2000.
4. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 38 Suppl:S8-16, 2015.
5. Brophy S, Yderstræde K, Mauricio D, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 31:439-41, 2008.
6. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017.

7. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, and Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet* 1,1025–1027, 1977.
8. Molbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabet Med* 11: 650-5, 1994.
9. Gregory GA et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(10):741-760, 2022.
10. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care* 36, 908–913, 2013.
11. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30:932-8, 2007.
12. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D: Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 35:237-41, 1986.
13. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 48:2206-12, 2005.
14. 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* 24:1460-7, 2001.
15. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N, Ludvigsson J, Mathieu C, Mauricio D, Nordwall M, Van der Schueren B, Mandrup-Poulsen T, Scherbaum WA, Weets I, Gorus FK, Wareham N, Leslie RD, Pozzilli P. Age-dependent decline of β -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab* 16:262-7, 2014.
16. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 59, 1134–1148, 1996.
17. Mishra R, Chesi A, Cousminer DL, Hawa MI, Bradfield JP, Hodge KM et al. Relative contribution of type 1 and type 2 diabetes loci to the genetic etiology of adult-onset, non-insulin-requiring autoimmune diabetes. *BMC Med.* 15:88, 2017.
18. Andersen MK, Sterner M, Forsén T, Käräjämäki A, Rolandsson O, Forsblom C et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* 57, 1859–1868, 2014.
19. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, Mahajan A, Agarwala V, Gaulton KJ et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature.* 536, 41–47, 2016.
20. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. *Diabetes Care* 41, 2396–2403, 2018.
21. Andersen MK, Hansen T. Genetics of latent autoimmune diabetes in adults. *Curr. Diabetes Rev*, 2018.
22. Hjort R, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L et al. Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab* 43, 536–542, 2017.
23. Lehuen A, Diana J, Zaccane P, Cooke A. Immune cell crosstalk in type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol* 10(7):501–13, 2010.
24. Wang Y, Yuan W, Guo H, Jiang Y. High frequency of activated NKp46(+) natural killer cells in patients with new diagnosed of latent autoimmune diabetes in adults. *Autoimmunity* 48(4):267–73, 2015.
25. Akesson C, Uvebrant K, Oderup C, Lynch K, Harris RA, Lernmark A, et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol* 161(1):48–56, 2010.
26. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinology* 15(11):635–50, 2019.
27. Brooks-Worrell B, Hampe CS, Hattery EG, Palomino B, Zangeneh SZ, Utzschneider K et al. Islet autoimmunity is highly prevalent and associated with Yin et al. 10.3389/fendo.2022.959011. *Frontiers in Endocrinology* 10 frontiersin.org diminished b-cell function in patients with type 2 diabetes in the grade study. *Diabetes.* 71:1261–71, 2022.
28. Deng C, Xiang Y, Tan T, Ren Z, Cao C, Huang G, et al. Altered peripheral lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 39(3):434–40, 2016.
29. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: Results from the nord-trøndelag health study. *Diabetes Care* 30(12):3040–5, 2007.
30. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, Songini M, Bonicchio S, Giorgino F, Bonifacio E, Bosi E, Buzzetti R. Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study Group. 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* 33:104-8, 2010.
31. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care* 33:2062–2064, 2008.
32. Sørgerd EP, Skorpén F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study. *Norway Diabetol* 55, 1310–1318, 2012.
33. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJ, et al. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 46:1701-10, 1997.
34. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, Tiberti C, Bosi E, Falorni A, Buzzetti R. NIRAD Study Group. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab* 97:3759-65, 2012.
35. Clark A, Desai M, Cull CA, et al. Relationship of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA) to deterioration of glycaemic control assessed by therapy progression in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in the UKPDS. *Diabetologia* 48: A86, 2005.
36. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol* 50:129-34, 2013.

37. Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T. Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and genetic characteristics of non-insulin-requiring glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: a nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 11:e0155643, 2016.
38. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK prospective diabetes study group. *Lancet* 350, 1288–1293, 1997.
39. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 168–173, 2011.
40. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes* 62: 543–550, 2013.
41. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes* 62:339-40, 2013.
42. Fang Y, Zhang C, Shi H, Wei W, Shang J, Zheng R, et al. Characteristics of the gut microbiota and metabolism in patients with latent autoimmune diabetes in adults: A case-control study. *Diabetes Care*. 44(12):2738–46, 2021.
43. Hosszúfalusi N, Vatay Á, Rajczy K, et al: Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 26:452-7, 2003.
44. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 350:1288-93, 1997.
45. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 51:846-52, 2008.
46. Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, Pagano G. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med* 21:456-9, 2004.
47. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 29:970-5, 2006.
48. Peralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J* 42:451-464, 2018.
49. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 46(Supplement_1):S1-S284, 2023.
50. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 48:703-8, 2005.
51. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 25:1245-50, 2008.
52. Hawa MI, Buchan AP, Ola T, Wun CC, DeMicco DA, Bao W, et al. LADA and CARDS: a prospective study of clinical outcome in established adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 37:1643-9, 2014.
53. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 22:1347-53, 1999.
54. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care* 36:3971-8, 2013.
55. Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum sclerostin and bone turnover in latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1921-8, 2018.
56. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 13:674-86, 2017.
57. Zhou Z, Li X, Huang G, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet β cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 21:203-8, 2005.
58. Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, et al. Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:951-3, 2011.
59. 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* 37: e11-2, 2014.
60. Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulin-dependency: an open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S). *Diabetes Ther* 8:1123-34, 2017.
61. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, et al. Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 39:250-7, 2016.
62. 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* 20:1490-8, 2018.
63. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2115-21, 2008.
64. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve β cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 958:117-30, 2002.
65. 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* 164:239-45, 2011.
66. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. β -cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 32(Suppl 2):S246-52, 2009.
67. Hals I, Grill V, Fleiner HF, et al. Favorable effects of insulin treatment for latent autoimmune diabetes in adults do not outweigh autoimmunity-induced decline in insulin release during 21 months of intervention. (Abstract #246). EASD Virtual Meeting, Berlin, 2018.
68. Rosen CJ, Ingelfinger JR. Traveling down the long road to type 1 diabetes mellitus prevention. *N Engl J Med* 381(7):666–7, 2019.