

Diabetes autoinmune latente del adulto. LADA.

Dres. M. Taverna, G. Frechtel, E. Poskus, M. Perone, A. Matejic, L. Trifone, J. Gonzalez, M. A. Alonso Amorin, J. M. Domínguez†, N. Cedola. En representación del Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes

INTRODUCCIÓN

La naturaleza autoinmune de la lesión beta en la diabetes tipo 1 fue demostrada inicialmente por los hallazgos de anticuerpos antiislote (ICA) en pacientes insulino dependientes con deficiencia poliendocrina, por Bottazo y cols. (1974). En publicaciones posteriores, Irvine y cols. (1977) demuestran en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), que el 10% presentaba anticuerpos ICA positivos, fracaso secundario a sulfonilureas y requerimiento de insulina más precoz *versus* aquellos pacientes con DM2 y anticuerpos negativos. En el año 1986, Groop y cols. detectaron otras características en pacientes con DM2 y anticuerpos positivos al diagnóstico, como función beta preservada y cuadro clínico diferente de la diabetes tipo 1 autoinmune (DM1A) y DM2 con anticuerpos negativos.

El descubrimiento por numerosos investigadores de la enzima decarboxilasa del ácido glutámico como autoantígeno de la célula beta determinó que el dosaje de anticuerpos anti-GAD (GADA) por radioinmunoanálisis (RIA) podía reemplazar, con algunas ventajas, a la técnica de la determinación de los ICA por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Rowley y cols., 1992; Hagoopian y cols., 1993).

En la década de los 90, tanto Tuomi y cols. (Tuomi y cols., 1993) como Zimmet y cols. (Zimmet y cols., 1994) utilizaron la sigla LADA (diabetes autoinmune latente del adulto) para denominar a esta forma de diabetes autoinmune lentamente progresiva que podía inicialmente ser manejada con agentes hipoglucemiantes orales antes de requerir insulina.

Fue denominada SPIDDM (*Slowly Progressive Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) por Kobayashi y cols. en 1994, mientras que Leslie y Pozzilli la llamaron diabetes tipo 1 enmascarada como diabetes tipo 2. El grupo de Jenuja y Palmer, en 1997, propuso el término diabetes tipo 1 ½ y recomendó, de manera preliminar,

criterios clínicos y bioquímicos con fines diagnósticos (presencia de ICA y/o GADA, tipificación con HLA de clase II y cuantificación de la función beta).

A principios del siglo XXI, los pacientes que presentaban estas características fueron definidos como LADA tipo 1 y LADA tipo 2 de acuerdo con la semejanza con el fenotipo de la DM1A o de la DM2, respectivamente (Lohmann y cols., 2001).

Aunque se consideraba que el LADA estaba confinado a la adultez, estos investigadores introdujeron el término LADY (*Latent Autoimmune Diabetes in the Young*) a partir de dos niños diagnosticados con anticuerpos antiislote sin insulino dependencia que mostraron posteriormente, en forma lenta, un deterioro progresivo en la función beta (Lohmann y cols., 2000). Esta forma de diabetes también fue denominada "double diabetes" (diabetes doble) o "hybrid diabetes" (Diabetes híbrida), lo que sugiere la coexistencia de DM1A y DM2 en niños y adolescentes (Libman & Becker, 2003).

La autoinmunidad beta también ha sido descrita en subgrupos de mujeres con intolerancia a la glucosa durante el embarazo, y corresponde al 10% aproximadamente de las diabetes gestacionales según diferentes estudios (Lapolla y cols., 2009). Ha sido designada por algunos autores como diabetes mellitus gestacional autoinmune (DMGA) (Mauricio & Leiva, 2001). La diabetes gestacional autoinmune es heterogénea y parecería una forma típica de DM1A coincidente con el embarazo, pero en ciertas pacientes se presentaría como una forma semejante al LADA con una progresiva y lenta destrucción de las células beta.

En la actualidad, si bien existen controversias, prevalece la denominación de LADA impulsada principalmente por Zimmet. Otros prestigiosos grupos como el de J. Palmer y el del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) discrepan en su utilidad, ya que

Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes: Eduardo Mansilla, Silvina Valdez, Javier Bringa, Cecilia García, Joaquín Iovane, Iris Mabel Ledesma, Carlos López, Virginia Vainberg, Mario Basile, Falvia Hünicken, Félix Miguel Puchulu.

consideran a este cuadro como un subtipo de DM1A de presentación en adultos altamente heterogéneo (Palmer y cols., 2005; Desai & Clark, 2008; Rolandsson & Palmer, 2010), mientras que Tuomi y cols. (1993) la identifican como una entidad propia específica intermedia entre DM1A y DM2.

La Organización Mundial de la Salud propuso incluir al LADA dentro de un subtipo de DM1A (*World Health Organization*, 2006). No obstante, la clasificación actual de la diabetes, aceptada a nivel internacional desde 1997, no incluye aún al LADA (*American Diabetes Association*, 2012).

La búsqueda de modelos animales que permitan ayudar a comprender y realizar una correcta clasificación de la diabetes puede influir tanto en la investigación científica como en el establecimiento de un tratamiento eficiente en el humano.

Durante las últimas tres décadas se ha empleado al ratón NOD como el modelo clásico de diabetes tipo 1 (Roep & Atkinson, 2004). Sin embargo, en una reciente investigación empleando esta cepa de ratones se ha encontrado que el patrón de expresión génica en varios de sus tejidos están más relacionados con la diabetes de tipo 2 que con DM tipo 1, como por ejemplo: cambios en la expresión de genes relacionados a la resistencia a la insulina, patología vascular y estrés del retículo endoplasmático (Chaparro y cols., 2006). En este mismo trabajo se encontró que los ratones NODscid muestran resistencia a la insulina, fenómeno independiente de la aparición de hiperglucemia, por no poseer estos ratones linfocitos B y T maduros. Estos hallazgos en modelos animales contribuyen a entender que diversos factores que fueron considerados históricamente específicos de la diabetes de tipo 1, también son parte del proceso que conduce a una falla de la célula beta en pacientes de tipo 2.

Este novedoso hallazgo en un modelo murino, además de reclasificar al ratón NOD como un buen modelo para estudiar la interfase entre la diabetes tipo 1 y tipo 2, refleja que en la etiología de ambas existen genes y mecanismos comunes que estarían interactuando hacia el desarrollo de la enfermedad.

PREVALENCIA

Existe acuerdo general en que el LADA corresponde, aproximadamente, al 10% de los pacientes con fenotipo de DM2 (Desai & Clark, 2008).

La mayor parte de la evidencia epidemiológica proviene del estudio multicéntrico UKPDS, donde sobre un total de 3672 pacientes con reciente diagnóstico de DM2, de entre 25 y 65 años de edad y de etnia caucásica, el 12% tuvo autoinmunidad positiva. De éstos, el 6% fue para ICA, el 10% para GADA y el 4% para

ambos. La frecuencia fue mayor en los pacientes más jóvenes (25 a 34 años) (Turner y cols., 1997).

En el estudio Botnia, realizado en Filadelfia, sobre 1122 pacientes con DM2, la positividad para GADA fue del 9,3% (Tuomi y cols., 1999). Mientras que en el estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), ensayo clínico doble ciego randomizado, sobre 234 pacientes, el 4,2% fue positivo para GADA, con una prevalencia similar en pacientes de Norte América (4,7%) y Europa (3,7%) (Zinman y cols., 2004).

En el estudio Ehime, realizado en Japón, sobre 4980 pacientes con diabetes de reciente comienzo y mayores de 20 años de edad, fue detectada positividad para GADA en el 3,8%, de los cuales el 38,3% fue clasificado según su secreción de péptido C, como insulino-deficientes y el 51,6% como no-insulino-deficientes (Takeda y cols., 2002).

El Comité de Genética, Inmunología y Prevención de la Diabetes de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) en una muestra de 129 pacientes que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: características clínicas de DM2, edad mayor a 35 años y no obesos, encontró una prevalencia de LADA del 22,5% (Poskus y cols., 2006). Este valor es similar al del estudio de Furlanos y cols. de 2006.

En la investigación realizada por los doctores Alvarías y Poskus, en la Argentina, sobre la tasa de anticuerpos en 50 pacientes menores de 30 años con diabetes gestacional, se encontró: ICA en el 10%; GADA en el 6%; e IAA en el 2,6%.

DIAGNÓSTICO

En el año 1999, Tuomi y cols. proponen definir al LADA con los siguientes criterios: a) edad de comienzo mayor de 35 años; b) positividad para autoanticuerpos GADA; c) ausencia de insulino-terapia en los primeros 6 meses. Más tarde, en el año 2005, Palmer y cols., dentro de los criterios diagnósticos, redujeron la edad a 30 años e incluyeron la positividad para al menos un autoanticuerpo de los encontrados en la DM1A (ICA, GADA, IA2A, o IAA). La inclusión de la edad como criterio diagnóstico en LADA podría considerarse arbitraria, ya que en otros estudios se incluyen pacientes desde los 25 años y aun mayores de 65 años (Gale, 2005; Thunander y cols., 2008). Además, el cuadro de diabetes autoinmune de progresión lenta en individuos con fenotipo de DM2 se ha observado también en niños y adolescentes (Brooks-Worrell y cols., 2004b; Tfayli H y cols., 2009).

La edad de diagnóstico de LADA fue significativamente menor que en pacientes con DM2 (media 46,2 vs. 60,8 años) (Furlanos y cols., 2006). En mayores de 65 años con DM2, Pietropaolo y cols. hallaron el 12% de positividad para GAD65 y/o IA-2. Estos datos

demuestran que la autoinmunidad beta puede ser relativamente elevada en personas mayores de 65 años.

Cuando se compara LADA con DM1A clásica, se observa que la edad promedio de comienzo de la primera es significativamente mayor que la de la última (Kobayashi y cols., 1993), aunque se han reportado casos de destrucción beta autoinmune lenta extensamente en niños y jóvenes (Libman & Becker, 2003), lo que sugiere que este cuadro puede producirse en cualquier grupo etario.

La diabetes autoinmune de lenta progresión en los niños constituye un problema en crecimiento debido al aumento de la prevalencia de obesidad en niños y adolescentes. En los niños obesos no es posible separar la DM1A de la DM2 sin la determinación de anticuerpos (Tfayli y cols., 2009).

Dado que los criterios diagnósticos sólo incluyen autoanticuerpos contra la célula beta, la descripción de formas de LADA asociadas a autoinmunidad mediada por linfocitos T ("LADA tipo T") ha planteado un serio dilema en casos de pacientes sin autoinmunidad humoral beta (Brooks-Worrell y cols., 2004; Brooks-Worrell y cols., 2009; Brooks-Worrell y cols., 2010). La frecuente fluctuación en la respuesta autoinmune humoral contra la célula beta amplía aún más esta problemática (Batstra y cols., 1997; Savola y cols., 1998; Borg y cols., 2002; Kimpimaki y cols., 2002; Desai y cols., 2007; Hampe y cols., 2007).

En el UKPDS, la proporción de pacientes con ICA o GADA positivos disminuyó a medida que aumentó la edad de diagnóstico de la diabetes (Turner y cols., 1997).

La variabilidad que se observa en muchos individuos en la titulación de GADA podría reflejar las fluctuaciones propias de la autoinmunidad, como también aquellas relacionadas con los métodos específicos de cuantificación de anticuerpos (ELISA) (Rosário y cols., 2007).

El concepto de "los primeros 6 meses sin insulino-terapia" no debería ser empleado para definir pacientes con LADA ya que es dependiente de la evaluación clínica y de los test para dosaje de autoanticuerpos (GADA) (Clark & Desai, 2006; Brophy y cols., 2008). Por otra parte, es frecuente que pacientes con fenotipos de DM2 reciban insulino-terapia (tratamiento combinado o no) muchas veces en el contexto de complicaciones que coinciden con el diagnóstico mismo de la diabetes (Rolandsson & Palmer, 2010).

Otro parámetro diagnóstico para tener en cuenta es el índice de masa corporal (IMC). En la mayoría de los estudios clínicos (UKPDS, Botnia), el IMC en las personas con LADA fue significativamente más bajo que en los pacientes con DM2 (Tuomi y cols., 1999; Pozzilli & Di Mario, 2001; Palmer y cols., 2003; Desai & Clark, 2008; Turner y cols. 1997).

En el estudio ADOPT, no se encontraron diferencias significativas en el IMC entre pacientes con anticuerpos positivos y negativos (Zinman y cols., 2004).

Sin embargo, numerosas evidencias sugieren que ni la edad, ni el IMC o la presentación clínica definen al LADA, sino principalmente, la presencia, número y título de autoanticuerpos contra la célula beta (Juneja y cols., 2001). El LADA tipo 1 se caracteriza por la coexistencia de numerosos anticuerpos o la alta positividad de un solo anticuerpo (típicamente GADA), mientras que los niveles bajos de un solo autoanticuerpo se asocian a un fenotipo más cercano al de la DM2 (LADA tipo 2). El IMC en el LADA tipo 1 es semejante a la DM1A así como en el LADA tipo 2, lo es a la DM2 (Davis y cols., 2000; Lohmann y cols., 2001; Desai y cols., 2007).

En el estudio NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*) también se detectaron dos fenotipos de pacientes con LADA (Buzzetti y cols., 2007). La distribución del título de GADA en los pacientes con diabetes autoinmune fue independiente de la duración de la diabetes y mostró una distribución bimodal. Consistente con esta observación, los pacientes con diabetes autoinmune fueron divididos en dos subgrupos: título bajo (<32 U) y título alto (>32 U). Los pacientes con título alto de GADA, comparados con los de título bajo, tenían mayores signos de insulinodeficiencia y un perfil más severo de autoinmunidad, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) significativamente más alta, y niveles más bajos de IMC, colesterol total, triglicéridos y menor prevalencia de síndrome metabólico. Además los pacientes con títulos altos de GADA mostraron una prevalencia de IA-2A significativamente más alta.

En el análisis de la reserva pancreática a través del estudio de los niveles de péptido C, el grupo de Tuomi y cols. (estudio Botnia) observó una correlación inversa entre la concentración de péptido C en ayunas y los niveles de GADA. Los pacientes GADA negativos difirieron sólo ligeramente de aquellos con título bajo de GADA, con respecto a la concentración de péptido C (0,62 vs. 0,55 nmol/l), mientras que los pacientes con altos niveles de GADA tenían péptido C significativamente más bajo (0,27 nmol/l).

Los hallazgos de Lohmann y cols. fueron similares en cuanto a reserva pancreática (valores de péptido C) en pacientes con diagnóstico de LADA, quienes además presentaban menor frecuencia de complicaciones (neuropatía e hipertensión arterial) comparados con pacientes con anticuerpos negativos.

En el estudio ADOPT, los pacientes con DM2 y autoanticuerpos positivos mostraron una elevada prevalencia de síndrome metabólico (74,2%), aunque más baja que en pacientes con DM2 y autoanticuerpos negativos (83,8%) (Zinman y cols., 2004).

Recientemente, se reportó que los niveles séricos de adiponectina, (adipocitoquina antiinflamatoria asociada a insulinosensibilidad) son sensiblemente superiores en el LADA en comparación con la DM2 (Brophy y cols., 2010). Además, el estudio ACTION LADA demostró una menor frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con LADA con respecto a aquellos con DM2 (Hawa y cols., 2009). La resistencia insulínica (RI) como el síndrome metabólico son más prevalentes en pacientes con LADA que en personas con DM1A o sin diabetes (Hawa y cols., 2009). La Tabla I exhibe un esquema comparativo de las características generales del LADA con respecto a la DM1 y a la DM2.

COMPLICACIONES CRÓNICAS

Se desconocen, y es motivo de controversias, la incidencia y la severidad de las complicaciones diabéticas crónicas en los pacientes con LADA. Recientemente, no se demostraron diferencias en la prevalencia de complicaciones microvasculares entre LADA, DM1 y DM2 en pacientes de origen coreano (Roh y cols., 2010). En población australiana, se observó similar prevalencia para enfermedad macrovascular, retinopatía y neuropatía diabéticas en LADA que en DM2, pero menor frecuencia de nefropatía diabética en LADA vs. DM2 (Myhill y cols., 2008).

AUTOINMUNIDAD ASOCIADA

La DM1A frecuentemente coexiste con otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Addison, entre otras. Cada una de ellas presenta anticuerpos específicos que actúan como marcadores humorales. Si bien su presencia no es sinónimo de enfermedad clínica, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad autoinmune. Entre el 15 y el 30% de los pacientes con

DM1A expresa alguno de los marcadores de enfermedad autoinmune tiroidea: anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) o antitiroglobulina (anti-TG) contra el 11 al 13% de la población general. El cuadro clínico más frecuente es el hipotiroidismo (Barker, 2006). Numerosos estudios han encontrado en el LADA mayor frecuencia de marcadores humorales relacionados con autoinmunidad tiroidea, en comparación con pacientes con DM2 y con personas no diabéticas. A su vez, en pacientes lada se ha descrito una frecuencia de anti-tpo (24%) similar a la de los pacientes DM1A de inicio en la edad adulta (20%) (Rosário y cols., 2005). Con respecto a la enfermedad suprarrenal, la presencia del autoanticuerpos anti-21-hidroxiilasa (anti-21-HO) es muy rara en la población general y aumenta el 1-2% entre pacientes con DM1; la enfermedad clínica es infrecuente (<0,5%) (Barker, 2006). Existe escasa información sobre su prevalencia en LADA.

Los anticuerpos relacionados con enfermedad celíaca están presentes en el 1% de la población general y en el 12% de los pacientes con DM1A, pero la enfermedad se manifiesta sólo en el 4 al 9% de ellos (Barker, 2006). La presencia de enfermedad celíaca en el LADA no parece ser claramente mayor que en la DM2 de acuerdo con un estudio previo (Gambelunghe y cols., 2000). En nuestro país, la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en pacientes con LADA fue del 46% mientras que los anticuerpos relacionados con enfermedad celíaca fueron negativos en la totalidad de los pacientes, al igual que los anticuerpos anticélulas parietales gástricas (Cédola y cols., 2001).

FUNCIÓN BETA

Numerosas evidencias han confirmado que, en el LADA, la función beta exhibe una disfunción intermedia entre la observada en DM1A y DM2 (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1998;*

Tabla I. Tabla comparativa de las características generales del LADA, DM1A y DM2

Tipos de diabetes	Debut	HLA II de riesgo DR3/DR4	HLA II de protección DR2	Autoinmunidad	Cetosis	IMC	Función beta	Resistencia a la Insulina	Síndrome Metab.	Tratamiento
DM1A infanto-juvenil*	Joven/Adulto	++++	-	Sí	Sí	Bajo/Normal	Ausente/baja	No	No	Insulina
LADA	Adulto	+++	+/-	Sí	Infrecuente	Normal/Alto	Variable	Sí (variable)	Variable	Variable
DM2	Adulto	-	++	No	No	Alto	Variable	Sí (variable)	Sí	Variable

*Existen escasos estudios que comparen el LADA con la DM1A de debut en el adulto.

Törn y cols., 2000; Borg y cols., 2002). En concordancia, la caída en la función beta residual, objetivada con el péptido C (PC) basal y estimulado, es menor en la DM1A que en el LADA (Gottsäter y cols., 1993; Hosszúfalusi y cols., 2003), y mayor en el segundo que en la DM2 (Törn y cols., 2000; Hosszúfalusi y cols., 2003; Muraio y cols., 2008). Stenstrom y cols. realizaron el seguimiento de la función beta en pacientes con fenotipo de DM2, de comienzo en la edad adulta, con anticuerpos antiisloleto positivo (Stenstrom y cols., 2005). En esta cohorte, 22 pacientes con anticuerpos ICA positivos y 17 ICA negativos fueron controlados con un test intravenoso combinado de glucosa y glucagón durante los 5 años posdiagnóstico. El resto de los pacientes fueron evaluados sólo con determinaciones de PC plasmático en ayunas. Poco después del diagnóstico, la respuesta del péptido C a la infusión de glucosa fue claramente más baja en pacientes con DM2 ICA+ que en pacientes con DM2 ICA-, pero significativamente mayor que en pacientes con DM1A. Un año después del diagnóstico, la respuesta del PC a la infusión de glucosa se había deteriorado en los pacientes con DM2 ICA+, y era comparable con la respuesta encontrada en la DM1A, pero claramente inferior a la de los pacientes con DM2 ICA-. Tres años después del diagnóstico, el PC en ayunas había disminuido claramente en los pacientes con DM2 ICA+ y en los pacientes con DM1A. Los pacientes con diabetes de comienzo en la edad adulta con 2 o 3 anticuerpos (ICA, GADA, IA-2A) mostraron un deterioro franco de la función beta dentro de los primeros 5 años, mientras que aquellos con sólo positividad para ICA o GADA exhibieron una disfunción beta severa mucho más tardía.

Existe evidencia de que gran parte de la masa de células beta se encuentra conservada en algunos pacientes con DM1A de larga data (mayor de 50 años), con niveles séricos de PC leves a moderados. Dichos niveles podrían ser mayores aún, considerando la inhibición de la actividad funcional beta, propia de la insulinoterapia. El *Joslin Medalist Study* reportó que, de 411 pacientes con DM1 (93% portadores de HLA DR3 y/o DR4) con más de 50 años de evolución, el 67,4% tenía niveles mínimos (0,03-0,2 nmol/l) o sostenidos de PC ($\geq 0,2$ nmol/l). Más del 50% de aquellos pacientes con PC $> 0,17$ nmol/l respondieron eficazmente a un test de tolerancia a una comida mixta, aumentando en más de 2 veces el PC (Keenan y cols., 2010). La examinación posmortem de nueve de aquellos pacientes detectó, en el páncreas de todos ellos, células beta funcionales y otras con signos de apoptosis, proliferación y/o insulinitis.

En otro reporte se observó función beta residual en el 46% de pacientes con DM1 de más de 21 años de duración (Lohr y cols., 1987). De igual manera, se

identificó la presencia de células beta funcionales en el 88% de páncreas en 42 pacientes con DM1 de entre 4 y 67 años de evolución (Meier y cols., 2005).

Dichos hallazgos sugieren que la célula beta se defiende dinámicamente frente a la agresión autoinmune, con posibilidad de replicación en la vida adulta. Se podría especular entonces que la función beta de los pacientes con LADA debería estar aún más preservada que en los pacientes con DM1A (Pipeleers & Ling, 1992; Shimada y cols., 1999).

INMUNIDAD HUMORAL

La presencia de autoanticuerpos contra la célula beta, al igual que la existencia de células T autorreactivas contra sus antígenos, constituye, tanto en LADA como en DM1A, el sello característico del origen autoinmune de estos procesos. La prevalencia de uno o más autoanticuerpos contra la célula beta en pacientes con DM2, pilar diagnóstico central para detectar LADA, es variable de una serie a otra, puede estar cerca del 10%. Existen diferencias en los autoanticuerpos observados en DM1A y LADA. La coexistencia de autoanticuerpos contra los islotes, ICA, GADA, IA-2A y aquellos contra ZnT8 (transportador de zinc 8), es frecuente en DM1A (Wenzlau y cols., 2008), mientras que en el LADA es más usual la presencia, aislada, de un solo autoanticuerpo (Hosszúfalusi y cols., 2003; Mayer y cols., 2007; Rowley y cols. 1992; Zavala y cols., 1992). Por otra parte, tanto el título como el número de autoanticuerpos pueden correlacionarse con el fenotipo de LADA. Específicamente, aquellos pacientes con títulos más elevados de autoanticuerpos y/o mayor número de ellos presentan un debut de LADA a menor edad, exhiben menor función beta residual y mayor riesgo de insulinoirrequirencia precoz con un fenotipo que se asemeja al de la DM1A del adulto (Lohmann y cols., 2001; Borg y cols., 2002; Li y cols., 2003; van Deutekom y cols., 2008; Bruzzetti y cols., 2007). Por su parte, en el LADA, en comparación con la DM1A, los autoanticuerpos GADA e ICA son más frecuentes que IAA, IA-2A y que anticuerpos contra ZnT8 (Cervin y cols., 2008; Juneja y cols., 2001; Wenzlau y cols., 2008; Hosszúfalusi y cols., 2003; Muraio y cols., 2008). Recientemente, se reportó la presencia de anticuerpos contra ZnT8 en cerca del 80% de pacientes con DM1A de reciente comienzo, pero en menos del 3% de pacientes con DM2, en menos o igual al 20% de personas con otras enfermedades autoinmunes, y en menos del 2% de los controles (Wenzlau y cols., 2008). Por su parte, se ha sugerido que la presencia de autoanticuerpos contra ZnT8, especialmente aquellos dirigidos contra la región C terminal (aa 268-369), se asociaría a un deterioro de la reserva beta significativamente mayor que la presencia individual de GADA o IA-2A (Lampasona y

cols., 2009). Ello se explica porque ZnT8 se expresa, contrariamente a los antígenos GAD e IA-2, específicamente en la célula beta.

Recientemente se publicó en población argentina un estudio en 271 pacientes con diagnóstico de DM2. En esta investigación el 22,1% presentó al menos un autoanticuerpo positivo, con la siguiente frecuencia: el 2,6% fueron PAA+; el 12,5% fueron GADA+; el 3,3% fueron IA-2A+ y el 10,7% fueron ZnT8A+. Entre estos últimos se halló la siguiente frecuencia de epítopes antigénicos en la región C terminal: el 7,0% fueron ZnT8A-Arg325; el 51,7% fueron ZnT8A-Trp325, y el 62,1% fueron ZnT8A-Arg-Trp325, caracterizándose una especificidad antigénica para los pacientes LADA (Trabucchi A y cols., 2011).

Los isotipos IgG3 e IgG4 contra GAD son más frecuentes en LADA que en DM1A, lo que sugiere una respuesta inmunológica menos alterada (respuesta Th2 preponderante) (Hillman y cols., 2004; Hillman y cols., 2009).

En más del 90% de los pacientes con DM1A, el GADA se une a la porción central o C terminal del GAD65, pero esto ocurre sólo en el 65% de los pacientes con LADA (Hampe y cols., 2002). Contrariamente, en cerca del 20% de pacientes con LADA, el GADA se une a la región N terminal, mientras que ello sólo se observa en el 5% de pacientes con DM1A (Hampe y cols., 2002), hallazgos que han sido replicados en otros estudios (Padoa y cols., 2003). En esta línea, en el UKPDS se observó, en comparación con DM1A, que en los pacientes con LADA persistía, luego de 5 años, positividad contra GADA, pero contra epítopes distintos, aunque no predecía su progresión hacia el requerimiento de insulina (Desai y cols., 2007). Se admite que, en general, los autoanticuerpos contra la región C terminal del GAD se asocian a riesgo de requerimiento insulínico en LADA, especialmente en población caucásica (Falorni y cols., 2000; Maioli y cols., 2004; Hampe y cols., 2007).

Aunque en LADA, en oposición a la DM1A, la prevalencia de IA-2A es muy baja, su coexistencia con GADA es cualitativamente importante ya que preanuncia el requerimiento de insulina, como fue demostrado, entre otros, en el UKPDS. Vale señalar que en el LADA, la presencia de IA-2A en ausencia de GADA es rara (Bottazzo y cols., 2005). Aunque no existe consenso, la determinación de autoanticuerpos contra antígenos beta, en el contexto de una diabetes no insulínica dependiente al diagnóstico y cuyo origen se desconoce, debería ser de gran utilidad, a nivel asistencial, para efectuar diagnóstico diferencial entre LADA y diversas diabetes monogénicas, las cuales son de naturaleza no autoinmune (MODY, diabetes mitocondrial, entre otras) (Bingley, 2009).

INMUNIDAD CELULAR

La diabetes autoinmune se produce, esencialmente, por destrucción de las células beta mediada por inmunidad celular. Numerosas evidencias confirman la existencia de células T autorreactivas contra la célula beta en pacientes con DM1A, con LADA y en personas con riesgo para diabetes autoinmune (Roep y cols., 1990; Roep, 1996; Durinovic-Bellò y cols., 1996; Zavala y cols., 1992; Brooks-Worrell y cols., 1999; Mayer y cols., 2007; Brooks-Worrell y cols., 2001).

En los últimos años, de manera progresiva, se desarrollaron métodos de medición de autorreactividad de linfocitos T contra determinantes antigénicos de la célula beta. Uno de estos métodos denominado *immunoblotting* emplea proteínas de islotes, separadas en 18 regiones antigénicas a partir de la técnica SDS-PAGE; éste ha permitido, con buenos niveles de sensibilidad y especificidad, distinguir pacientes con DM1A de controles, en los talleres de trabajo (*Health-Immune Tolerance Network*) (Brooks-Worrell y cols., 2004) y en TrialNet (Brooks-Worrell y cols., 2009). Además ha permitido distinguir entre LADA y DM1A, al menos en un estudio, sobre la base de regiones con respuesta T diferente (65-90 y 21-38 kDa), mientras que en otras regiones la respuesta T fue similar en ambas formas de diabetes (116, 97 y 60 kDa) (Brooks-Worrell y cols., 1999). Por su parte, recientemente ha sido confirmado que en ciertos pacientes con DM2 y negatividad para autoanticuerpos contra la célula beta, las células T son autorreactivas contra determinantes antigénicos específicos. El término LADA-T ha sido utilizado para designar a pacientes con LADA y positividad para autoinmunidad beta mediada por linfocitos T. Se ha reportado que en estos individuos con autorreactividad T, la lesión beta podría ser más severa (Goel y cols., 2007). Recientemente, un estudio confirmó la existencia de LADA con autoanticuerpos negativos e inmunidad T positiva, en estos pacientes la función beta fue igualmente afectada como en aquellos con LADA positivo para autoinmunidad humoral y celular a la vez (Brooks-Worrell B y cols., 2010). No existe aún información longitudinal sobre la función beta en este subtipo de pacientes.

El método de *immunoblotting* desarrollado por el grupo de J. Palmer posee similar *performance* para distinguir pacientes con DM1A de controles, que los ensayos "patrón oro" para detectar autoanticuerpos contra la célula beta en DM1A (sensibilidad del 94 y 74%, y especificidad del 83 y 88%), en dos estudios diferentes (Herald y cols., 2009; Seyfert-Margolis y cols., 2006). Aún no existe consenso ni desarrollo suficiente de métodos para detectar autorreactividad T contra islotes pancreáticos y existe escasa información en LADA. El *immunoblotting* requiere de una fuente de islotes pancreáticos

y una cantidad relativamente elevada de sangre (30 ml). Una de las ventajas probables de esta metodología de *screening* para LADA sería que la autorreactividad T contra los islotes exhibiría menos fluctuaciones que la autoinmunidad humoral beta (Batstra y cols., 1997; Savola y cols., 1998; Brooks-Worrell y cols., 2010).

INMUNIDAD INNATA E INFLAMACIÓN

La hiperactividad de la inmunidad innata representa, desde hace poco más de una década, uno de los principales paradigmas de la investigación en Diabetología, especialmente en DM2 y estados asociados como sobrepeso/obesidad, insulinoresistencia, entre otros (Pickup & Crook, 1998). Dicha problemática ha comenzado a ser explorada, aunque aún de manera marginal, en el LADA y mucho más en DM1A.

Es importante señalar que la diabetes autoinmune, al igual que otras enfermedades autoinmunes se produce como consecuencia de la pérdida de la tolerancia inmunológica a partir de una falla esencialmente a nivel de la inmunidad específica. Hay pocas evidencias acerca de la hipótesis de la "autoinmunidad innata", en la cual el proceso autoinmune es inducido por una falla en la inmunidad innata o inespecífica dependiente de su hiperactividad y asociada a un estado previo de inflamación subclínica sistémica, caracterizado por exceso de citoquinas proinflamatorias, la elevación de reactantes de fase aguda y la expresión aumentada de múltiples moléculas clave y específicas de las vías inflamatorias (TLR4).

La inflamación crónica del islote pancreático es una característica central de la DM1A. Primeros indicios sugieren que existe, en el islote pancreático de pacientes con DM2, infiltración por macrófagos acompañada de aumento en la expresión, en la célula beta, de c-Myc, NFκB, IL-1β y Fas, un proceso bien descrito en DM1A (Donath & Ehses, 2006; Donath y cols., 2008; Ehses y cols., 2009). Esta destrucción beta inflamatoria tendría como vía final, tanto en DM1A como en DM2, a la IL-1β (Mandrup-Poulsen, 1996; Maedler y cols., 2009). No existe información al respecto en el LADA.

Por otra parte, los estudios conocidos bajo la denominación GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) han permitido detectar asociaciones robustas entre polimorfismos del gen IFIH1 (*interferon induced with helicase C domain 1*) y DM1A (Steck & Rewers, 2011). El IFIH1 podría representar, en DM1A, una prueba indirecta del rol de la inmunidad innata en la inducción de autoinmunidad beta. No se dispone de estudios sobre el gen IFIH1 en el LADA. La inmunidad innata como proceso inflamatorio subclínico es característica de la DM2 y estaría asociada al proceso autoinmune y circunscripto a la célula beta, en DM1. El LADA podría presentar características inflamatorias intermedias entre ambas entidades.

GENÉTICA: el LADA se comporta como una entidad multifactorial resultante de la interacción entre factores genéticos y adquiridos aún mal definidos (Grant y cols., 2010). Presenta tanto marcadores genéticos propios de la DM1A como de la DM2, lo cual sugiere que podría ser una entidad específica intermedia entre DM1A y DM2 (Cervin y cols., 2008). No obstante, como predominan marcadores genéticos de la DM1A por sobre los propios de la DM2, la hipótesis opuesta según la cual el LADA sería un subtipo de DM1A de presentación en adultos no debería descartarse (Tabla II). Además, contrariamente a la DM1A y a la DM2, el LADA aún no ha sido explorado, en el marco de estudios GWAS, de manera exhaustiva por medio de microarrays de alta densidad génica con más de 1 millón de polimorfismos en virtualmente la totalidad del genoma, por lo cual aún se conoce poco sobre su base genética (Grant y cols., 2010).

MARCADORES GENÉTICOS DE AUTOINMUNIDAD BETA DEL HLA DE CLASE II

Numerosas evidencias han demostrado que HLA DR3, DR4, y DQβ1*0201 y 0302 son, entre otros, importantes marcadores genéticos de susceptibilidad para DM1A, así como que HLA DR2 y DQβ1*0301 y 0602 protegen contra DM1A. Cerca del 50% del riesgo genético para esta entidad depende de estos marcadores del HLA de clase II. Estos marcadores también forman parte de la base genética del LADA (Hosszúfalusi y cols. 2003; Murao y cols. 2008; Gleichmann y cols. 1984; Chiu & Palmer 2004; Caputo y cols., 2005), aunque existen controversias sobre diferencias con la DM1A (Chiu & Palmer 2004; Sanjeevi y cols. 2002).

En población argentina, se ha observado que el principal alelo del HLA de clase II, asociado a LADA, fue DQB1*0201, mientras que en otras poblaciones caucásicas se destaca el alelo *0302 (Caputo y cols., 2005). Existe acuerdo general en que la prevalencia relativa de alelos protectores contra diabetes autoinmune (DR2, DQβ1*0602) es mayor en LADA que en DM1A (Tuomi y cols. 1999), y que lo contrario acontece para marcadores de riesgo del HLA de clase II (DR3/DR4). En verdad, el envejecimiento se asocia a una menor y mayor prevalencia de HLA de riesgo y de protección, respectivamente, para diabetes autoinmune, lo cual explicaría por qué la agresión autoinmune contra la célula beta es menor en pacientes con LADA que en aquellos con DM1A, típicamente más jóvenes (Tablas I y II) (Desai & Clark, 2008).

Recientemente se reportó, en un estudio finlandés, que los pacientes con LADA tenían menor prevalencia de marcadores genéticos de riesgo para DM1A (genotipos del HLA-DQB1 y del PTPN22), que aquellos con DM1A diagnosticada en mayores de 35 años de edad,

y a su vez, en estos últimos, la prevalencia de genotipos de riesgo del HLA-DQB1 fue menor que en los pacientes con DM1A de debut en menores de 20 años (Andersen y cols., 2010).

MARCADORES GENÉTICOS DE AUTOINMUNIDAD BETA NO HLA

De la misma forma que en DM1A, polimorfismos en CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) (Cosentino y cols., 2002; Haller y cols., 2007), en PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) y en la región 5' del gen de la insulina (Cerrone y cols., 2004; Desai y cols., 2006; Andersen y cols., 2010), han sido asociados a LADA.

Hay que destacar que el segundo locus en importancia para la DM1A, confirmado también en el LADA, se encuentra en el extremo 5' del gen de la insulina y está representado por un área de repetición en tándem de 14-15 pares de nucleótidos (INS-VNTR). Los alelos de clase I, que corresponden a un número reducido de repeticiones, son marcadores de riesgo para diabetes autoinmunes. A su vez, los alelos de clase I se subdividen, según el número de repeticiones, en pequeños "S" (20-37 repeticiones), medianos "M" (38-42 repeticiones) y largos "L" (>42 repeticiones). Los alelos de clase S son más frecuentes, en diversas razas, incluso en población argentina en DM1A y LADA en relación a personas sin diabetes (Cerrone y cols., 2004). Aunque no existe evidencia definitiva, es probable que los pacientes con LADA exhiban menor prevalencia de marcadores no HLA de riesgo que la observada en personas con DM1A (Andersen y cols., 2010; Grant y cols., 2010).

MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS A DM2

El LADA ha sido asociado de manera unívoca, a polimorfismos en el factor de transcripción TCF7L2 (principalmente rs7903146), gen vedette de la DM2 (Grant y cols., 2010). De forma sorprendente, un estudio sueco reportó que la prevalencia del marcador de riesgo CT/TT de rs7903146 no era diferente en DM2 *versus* LADA en el grupo de 40 a 59 años, pero que dicha variante, dentro del grupo de 15 a 34 años, era más prevalente en pacientes con diabetes GADA- (53%) *versus* diabetes GADA+ (43%) (Bakhtadze y cols., 2008). En una población italiana, recientemente se reportó que la asociación entre marcadores genéticos de riesgo de TCF7L2 (rs7903146 y rs12255372) y LADA sólo fue observada en aquellos pacientes con bajo título de GADA (Zampetti y cols., 2010).

Por otra parte, si bien estudios de GWAS han identificado asociaciones robustas entre polimorfismos del gen SLC30A10 (*solute carrier family 30, member 10*; gen del transportador de zinc ZnT8) y DM2 (Scott y cols., 2007; Sladek y cols., 2007), de forma curiosa no se han observado autoanticuerpos contra ZnT8 en DM2, ni en contraposición se han detectado asociaciones entre DM1A o LADA y polimorfismos de SLC30A10 de este gen. De la misma manera que en DM1 y DM2, la presencia de antecedentes familiares de diabetes ha sido asociada a mayor riesgo de LADA en el estudio *Nord-Trondelag Health* (Carlson y cols., 2007).

Si bien la evidencia disponible es escasa, la base genética del LADA sugiere gran heterogeneidad y complejidad, y podría representar tanto una forma intermedia de diabetes como un subtipo de DM1A según el fenotipo y la edad de presentación (Tabla II).

Tabla II. LADA. Entidad intermedia versus subtipo de DM1A

¿QUÉ ES EL LADA?

Hipótesis	Etapas 1 → (Inicio)	Etapas 2 → (Base)	Etapas 3 → (Efecto central)	Etapas 4 → (Fenotipo final)
1	Diabesidad y estados precedentes (p. ej., resistencia a la insulina, sobrepeso) + Predisposición genética para diabetes autoinmune	Sobrecarga metabólica beta + Hiperactividad de la inmunidad innata	Sobreexpresión de autoantígenos beta + Destrucción beta lenta asociada a "autoinmunidad innata"	LADA, una entidad específica e intermedia entre DM1A y DM2*
2	Envejecimiento + predisposición genética para diabetes autoinmune	Prevalencia de HLA DR3/DR4 mayor que en controles y menor que en DM1A (Viceversa para el HLA DR2)	Destrucción beta autoinmune lenta asociada a la edad	LADA, un subtipo de DM1A del adulto, con menor destrucción beta debido a un perfil genético menos desfavorable**

*El fenotipo LADA tipo 2 podría corresponder a la hipótesis de LADA como forma específica e intermedia entre DM1A y DM2 ("Características metabólicas y fenotipos").

** El fenotipo LADA tipo 1, difícilmente distinguible de una DM1A clásica de debut en la adultez, podría corresponder a la hipótesis de LADA como subtipo de DM1A asociado a un perfil genético más favorable ("Características metabólicas y fenotipos").

TRATAMIENTO

La etiología autoinmune del LADA predice una reducción lenta y progresiva en la masa de células beta, que se evidencia por la declinación en las concentraciones de PC basal y estimulado. Existe acuerdo en que la caída en la función beta residual es más rápida en el LADA que en la DM2, pero menor que en la DM1A. Por lo general el requerimiento insulínico, a diferencia de la diabetes tipo 2, se presenta antes en el LADA, entre los 3 y 6 años posdiagnóstico (Landin-Olsson y cols., 1990; Turner y cols., 1997). Por esta razón es que se propone el uso precoz de insulina en esta entidad. Sin embargo, por la gran heterogeneidad clínica del LADA, ciertos pacientes persisten insulinoindependientes y mantienen una secreción significativa de insulina tras muchos años del diagnóstico.

Por lo tanto, se han generado controversias acerca del empleo precoz de la insulina en forma generalizada, sobre todo en aquellos pacientes que persisten con un buen control metabólico.

Los efectos deletéreos sobre la apoptosis de la célula beta que podrían tener las sulfonilureas (Sus) son empleados también como argumento a favor del uso temprano de la insulina. En algunos modelos de investigación realizados en islotes de animales y otros en humanos, se ha postulado que ciertas sulfonilureas (tolbutamida y glibenclamida) inducirían apoptosis a través de mecanismos calcio-dependientes, en los que juega un rol importante el estrés oxidativo (Efanova y cols., 1998; Maedler y cols., 2005). Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser reproducidos en vivo en humanos ni en otros estudios básicos con diferentes sulfonilureas. En otras investigaciones también con sulfonilureas (glibenclamida y glicazida) se observaron efectos opuestos, es decir, que evitarían la apoptosis de la célula beta por una acción antioxidante, frente a estados de hiperglucemia (Del Guerra y cols., 2005; Del Guerra y cols., 2007; Sawada y cols., 2008).

La mayoría de los ensayos clínicos realizados en LADA tienen diseños con poco sustento de evidencia por presentar: a) tamaños muestrales muy pequeños; b) falta de evaluación a largo plazo de los efectos terapéuticos y de complicaciones crónicas; c) falta de evaluación de los efectos adversos de la insulinoterapia precoz, mientras que tratan de explorar sus beneficios (concepto de "reposo de la célula beta") (Argoud y cols., 1987; Palmer, 2002); d) falta de exploración de los efectos de la terapia insulínica combinada con otros hipoglucemiantes diferentes a las sulfonilureas; e) falta de consistencia y de reproducibilidad de los resultados con otros estudios similares.

El UKPDS, principal estudio sobre el uso precoz de insulina en LADA, demostró, en un período de observación de 10 años, que cuando los pacientes fueron

randomizados a hipoglucemiantes orales o insulina, no se encontraron diferencias significativas en las variables clínicas, de control glucémico y de función residual beta, en personas con LADA comparadas con pacientes diabéticos tipo 2 y anticuerpos negativos (Davis y cols., 2005). Este grupo de investigadores recomendaría a las sulfonilureas como tratamiento de elección inicial. Sin embargo, en un pequeño subgrupo de pacientes del UKPDS con elevación importante de la glucemia de ayuno (mayor a 270 mg%) y que fueron tratados con sulfonilureas por dos años, se observó que aquellos pacientes con anticuerpos positivos requirieron insulina en el 60% de los casos *versus* el 15% entre quienes tenían anticuerpos negativos.

El ensayo clínico controlado y randomizado de Cabrera-Rode y cols., en pacientes con LADA, mostró en un período de tratamiento de un año que la insulino-terapia aislada *versus* la insulina combinada con glibenclamida se asociaba a beneficios en el control metabólico y de autoinmunidad (reducción de anticuerpos contra la célula beta), aunque estos beneficios no se observaban a nivel de la función celular beta (Cabrera-Rode y cols., 2002).

En el estudio Tokio, tras 5 años de seguimiento, aquellos pacientes con LADA y tratamiento con Sus, progresaron a falla funcional beta más rápidamente cuando se compararon con aquellos que habían recibido tratamiento insulínico, en especial cuando presentaban títulos elevados de GADA (Maruyama y cols., 2008).

El eje de la controversia en el tratamiento de los pacientes con LADA se centra en el uso precoz de insulina y no en indicadores de buen o mal control metabólico.

La insulino-terapia, además de sus eventuales beneficios en los aspectos clínicos y metabólicos del LADA, permitiría reducir la sobrecarga metabólica de la célula beta de forma directa y/o a través de la disminución de la glucotoxicidad (concepto de "reposo beta"). Sin embargo, este aspecto no ha sido explorado profundamente, por lo cual no puede definirse con claridad (Argoud y cols., 1987; Cernea y cols., 2009).

En modelos animales de DM1A, la administración de insulina reduciría la insulinitis (Jansen y cols., 1996). A su vez, la insulino-terapia en humanos podría inducir una respuesta inmune Th2 (Füchtenbusch y cols., 2000), eventualmente con disminución de la destrucción beta autoinmune mediada principalmente a través de la vía Th1. También el empleo de insulina, al menos *in vitro*, podría inducir la expresión monocitaria de células Treg, que intervienen en la inducción de tolerancia inmunológica (Tiitanen y cols., 2006). La insulina exógena podría además reducir la respuesta autoinmune contra el autoantígeno insulina, aunque en el estudio

de prevención de diabetes tipo 1 (*Diabetes Prevention Trial-1*), sólo pudo demostrarse que el uso preventivo de insulina oral retrasó el comienzo de DM1A en un subgrupo de personas con niveles elevados de anticuerpos antiinsulina (IAA) (Skyler y cols., 2005).

En la diabetes autoinmune (DM1A), con décadas de evolución de la enfermedad, las evidencias clínicas y de necropsias de diversos estudios muestran, en una proporción elevada de pacientes, que el islote pancreático presenta grados relativos de indemnidad de la célula beta, que coexisten con zonas de destrucción. Esto significa que la destrucción beta es parcial y heterogénea y que, por mecanismos no claros aún, la célula beta puede regenerarse, manteniendo su función, en un porcentaje significativo de pacientes.

Aunque no se dispone aún de información al respecto en el LADA, dichas evidencias deberían estimular el desarrollo de ensayos clínicos para utilizar, en forma precoz, medicación (exenatide) que favorezca el crecimiento de la masa beta en estos pacientes. Por el momento tampoco existe información en el LADA sobre el efecto terapéutico de agentes potencialmente útiles como inhibidores del DPP-IV, agonistas de las incretinas, metformina y tiazolidinedionas, entre otros. Cabe destacar un ensayo randomizado-controlado en pacientes con LADA, donde se reportó que el uso combinado de rosiglitazona con insulina se asociaba a mejor función beta en comparación con la insulino terapia aislada, pero paradójicamente sin diferencias en el control metabólico, luego de 18 meses de tratamiento (Zhou y cols., 2005). No existe información sobre los efectos de la pioglitazona en el LADA.

En resumen, no hay evidencias suficientes en contra del uso de hipoglucemiantes orales, en general, y de Sus (gliclazida), en particular, para el tratamiento del paciente con LADA con buen control metabólico. Sin embargo, en revisiones de la literatura, se ha sugerido que las sulfonilureas no deberían ser utilizadas como primera línea de tratamiento del LADA. Este planteo podría ser denominado "medicina basada en el razonamiento" ya que aún no es posible orientar el tratamiento del LADA hacia una medicina basada en la evidencia, por la heterogeneidad de los ensayos clínicos y las controversias actuales (Brophy y cols., 2007; Cernea y cols., 2009).

En un futuro, con la finalidad de reducir estos sesgos, los ensayos clínicos, deberían tipificar al LADA teniendo en cuenta: a) la inmunidad humoral y celular; b) muestras poblacionales de tamaño suficiente; c) explorar diversos agentes terapéuticos diferentes a la insulina; d) comparar pacientes apareados según su nivel inicial de péptido C, considerado éste un determinante importante del requerimiento insulínico futuro (Thunander y cols., 2011).

PREVENCIÓN E INMUNOMODULACIÓN

Debido a que la destrucción beta se produce lentamente en el LADA, existe una ventana cronológica que podría permitir la instauración precoz y eficaz de estrategias terapéuticas para preservar la función beta mediante un régimen de tolerancia inmune, a través de la administración de autoantígenos, con reducción de la relación Th1/Th2 y así también la autoinmunidad beta. Alternativamente, la protección contra la destrucción beta podría inducirse por medio del uso de agentes moduladores de la inmunidad innata.

Actualmente, las cuatro estrategias utilizadas mayoritariamente en ensayos clínicos de fase II han sido la administración de los siguientes agentes experimentales:

1. Diamyd (GAD65 con hidróxido de aluminio). El GAD65 es el principal autoantígeno en el LADA. Resultados preliminares de un ensayo clínico en 47 pacientes con LADA han confirmado, tras 5 años de seguimiento, la tolerabilidad, seguridad y eficacia para incrementar el péptido C basal, con la administración de 20 µg de DiaPep277 subcutáneo. Aunque no se observaron beneficios con dosis bajas (4 µg) o muy altas (100 o 500 µg) (Agardh y cols., 2009).
2. DiaPep277 (proteína del shock térmico 60 [HSP60]). La HSP60 es un miembro de las chaperonas que regula, entre otros, la inmunidad innata y representa un autoantígeno en la diabetes autoinmune, especialmente su epítotope HSP277 (Birk y cols., 1996). Su administración experimental (DiaPep277 recombinante humano) en pacientes con DM1A de reciente comienzo mejoró la función beta y el control metabólico con respecto a controles, en parte a través de la inducción de una respuesta Th2 (Raz y cols., 2007). Existe un ensayo en curso para evaluar los beneficios de DiaPep277 en pacientes con LADA, en el cual, por el momento, se ha observado buena tolerabilidad y seguridad (Pozzilli, 2006).
3. Anti-CD3 (anticuerpos monoclonales anti-CD3). Esta es la principal estrategia no inmunogénica experimental para reducir en humanos la destrucción autoinmune beta. Aunque se desconoce cómo actúa, la administración de anticuerpos monoclonales anti-CD3 podría inducir tolerancia a través de células Tregs, conducir a apoptosis y/o hiporrespuesta de células inmunes activadas y/o modificar la presentación antigénica (Chatenoud & Bluestone, 2007). Aunque aún no existen ensayos en LADA, el uso de este tratamiento experimental en pacientes con DM1A de reciente diagnóstico se asoció a reducción de la HbA1c, mejora en la función beta y menores requerimientos de insulina (Keymeulen y cols., 2005).

4. Calcitriol (vitamina D activa). Este agente puede regular favorablemente la destrucción autoinmune interviniendo sobre la inmunidad innata (macrófagos) y ejerciendo efectos antiproliferativos tanto sobre linfocitos T como B (Adams & Hewison, 2008). La vitamina D inhibe el desarrollo de diabetes autoinmune en modelos animales, mientras que su deficiencia la acelera (Gregori y cols., 2002). El uso de calcitriol combinado con insulina durante 1 año, comparado con la insulino terapia aislada, ha sido asociado a preservación de la función beta en LADA (Li y cols., 2009). En células mononucleares de sangre periférica, provenientes de pacientes con LADA y con DM2, la respuesta inflamatoria (activación de NFκB y producción de citoquinas proinflamatorias como TNF-α e IL-1β) en respuesta a su incubación con activadores de la vía inflamatoria de TLR4 (lipopolisacárido) ha sido mitigada produciendo hiporrespuesta monocitaria in vitro, por el agregado de calcitriol (Du y cols., 2009).

Es importante remarcar que numerosos ensayos clínicos que tienen por objetivo inmunomodular favorablemente el proceso autoinmune beta a través de diversos agentes experimentales nuevos (autoantígeno CTLA-4), se encuentran en curso, especialmente en individuos con riesgo de DM1A o de debut reciente (Greenbaum & Atkinson, 2011). Estos resultados serán publicados próximamente y quizás puedan contribuir con nuevas y valiosas terapéuticas para el tratamiento precoz y eficaz del LADA.

El éxito futuro de estas terapias alternativas inmunomoduladoras dependerá, en buena parte, de la combinación de varios agentes experimentales, en períodos previos al desarrollo de la enfermedad (Skyler & Ricordi, 2010).

CONCLUSIONES

El LADA presenta características genéticas, inmunológicas, fisiopatológicas y clínicas que permitirían identificarlo como una forma de diabetes específica y posiblemente conformada por diferentes subgrupos. Posee un amplio espectro en la agresión inmune, que podría definirse mediante la titulación de diferentes anticuerpos. Su asociación con otras enfermedades autoinmunes, como sucede en la DM1A, hace necesario realizar la pesquisa habitual de las mismas. El fenotipo clínico puede asemejarse tanto a la DM1 como a la DM2.

En cuanto a la función de la célula beta, a la masa pancreática y a la progresión de las complicaciones crónicas, no hay estudios concluyentes.

En la mayoría de los ensayos clínicos, no han sido fehacientemente aclaradas las controversias en cuanto

a la eficiencia del tratamiento inicial con insulina o con sulfonilureas. Se desconoce si las sulfonilureas podrían acelerar el deterioro de la masa celular beta o si este efecto es diferente a lo observado en pacientes con diabetes tipo 2 y anticuerpos negativos. Actualmente el *screening* de autoanticuerpos en DM2 tiene una recomendación limitada, ya que la insulinización de estos pacientes se basa en un criterio de control metabólico (Sacks y cols., 2011).

Finalmente las perspectivas de mayor relevancia incluyen el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y de las bases genéticas condicionantes de esta forma de diabetes.

Es fundamental contar con un mayor número de ensayos clínicos para la estandarización de métodos en la tipificación de la autoinmunidad, que nos permitan unificar los criterios de diagnóstico.

El establecimiento de terapéuticas más adecuadas que no aceleren la destrucción celular beta o bien que ayuden a preservar su función podría incluir además nuevos agentes farmacológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:80-90.
- Agardh CD, Lynch KF, Palmer M, Link K, Lernmark A. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomized dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1363-8.
- Alvarías J, Poskus E. Marcadores inmunológicos en diabetes y embarazo. *Revista de la Asociación Bioquímica Argentina* 1995; 59:120.
- American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97.
- Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA y cols. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care* 2010; 33:2062-4.
- Argoud GM, Schade DS, Eaton RP. Insulin suppresses its own secretion in vivo. *Diabetes* 1987; 36:959-62.
- Aycan Z, Berberoglu M, Adiyaman P y cols. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17:1565-9.
- Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E y cols. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15-34 years) but not in middle-aged (40-59 years) diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51:2224-32.

- Barker J. Type 1 diabetes associated autoimmunity: Natural history, genetic association and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1210-7.
- Batstra MR, Pina M, Quan J y cols. Fluctuations in GAD65 antibodies after clinical diagnosis of IDDM in young children. *Diabetes Care* 1997; 20:642-4.
- Bingley PJ. Clinical Applications of Diabetes Antibody Testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:25-33.
- Birk OS, Elias D, Weiss AS, Rosen A, Vander Zee R, Walker MD, Cohen IR. NOD mouse diabetes: the ubiquitous mouse hsp60 is a beta-cell target antigen of autoimmune T cells. *J Autoimmun* 1996; 9:159-66.
- Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1754-62.
- Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA y cols. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 2005; 48:703-8.
- Bottazzo GF, Christensen AF, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2:1279-83.
- Brooks-Worrell B, Dosch HM, Herold K, Seyfert V, Greenbaum CJ, Gitelman SE, Palmer JP. Marked differences in T cell reactivity in recently diagnosed type 1 diabetes patients versus controls. *Proc 12th International Congress of Immunology and 4th Annual Conference of the Federation of Clinical Immunology Societies, Montreal, Canada, 2004a.*
- Brooks-Worrell B, Gersuk VH, Greenbaum C, Palmer JP. Intermolecular antigen spreading occurs during the pre-clinical period of human type 1 diabetes. *J Immunol* 2001; 166:5265-70.
- Brooks-Worrell B, Palmer JP. Is Diabetes Mellitus a Continuous Spectrum? *Clin Chem* 2011; 57:1-4.
- Brooks-Worrell B, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 34:168-73.
- Brooks-Worrell B, Warsen A, Palmer JP. Improved T cell assay for identification of type 1 diabetes patients. *J Immunol Methods* 2009; 344:79-83.
- Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP, Pihoker C. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004b; 89:2222-7.
- Brooks-Worrell BM, Juneja R, Minokadeh A, Greenbaum CJ, Palmer JP. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48:983-8.
- Brophy S, Brunt H, Davies H, Mannan S, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* CD006165, 2007.
- Brophy S, Davies H, Stephens JW, Prior SL, Atkinson M, Bain S, Williams R. Adiponectin levels in people with latent autoimmune diabetes-a case control study. *BMC Research Notes* 2010; 3:317.
- Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D y cols. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2008; 31:439-41.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, y cols. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:932-8.
- Cabrera-Rode E, Perich P, Diaz-Horta O y cols. Slowly progressing type 1 diabetes: persistence of islet cell autoantibodies is related to glibenclamide treatment. *Autoimmunity* 2002; 35:469-474.
- Caputo M, Cerrone GE, López AP y cols. Genotipificación del gen HLA DQB1 en diabetes autoinmune del adulto (LADA). *Medicina* 2005; 65:235-40.
- 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* 2007; 30:3040-5.
- Cédola N, Refi C, Cédola F y cols. Inmunogenética de pacientes diabéticos con enfermedad autoinmune tiroidea. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2001; 38:155.
- Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. β -cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2009; (Suppl 2):S246-52.
- Cerrone GE, Caputo M, Lopez AP y cols. Variable number of tandem repeats of the insulin gene determines susceptibility to latent autoimmune diabetes in adults. *Mol Diagn* 2004; 8:43-9.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E y cols. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:1433-7.
- Chaparro RJ, Konigshofer Y, Beilhack GF, Shizuru JA, McDevitt HO, Chien YH. Nonobese diabetic mice express aspects of both type 1 and type 2 diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103:12475-12480.
- Chatenoud L, Bluestone J. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:622-32.
- Chiu HK, Palmer JP. Autoimmune diabetes: more than just one flavor? *J Endocrinol Invest* 2004; 27:480-4.
- Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrell B, Goel A, Palmer JP. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients.
- Clark A, Desai M. Comment on: Gale EAM (2005). Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2006; 48:2195-9.
- Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958:337-40.
- Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006; 49:20-4.
- Davis TM, Wright AD, Mehta ZM y cols. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control UKPDS 70. *Diabetologia* 2005; 48:695-702.

- Davis TM, Zimmet P, Davis WA y cols. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in diabetic patients from a multiethnic Australian community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2000; 17:667-74.
- Del Guerra S, D'Aleo V, Lupi R y cols. Effects of exposure of human islet beta-cells to normal and high glucose levels with or without gliclazide or glibenclamide. *Diabetes Metab* 2009; 35:293-8.
- Del Guerra S, Grupillo M, Masini M y cols. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:234-8.
- Del Guerra S, Marselli L, Lupi R y cols. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *J Diabetes Complications* 2005; 19:60-4.
- Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet Med* 2008; 25(Suppl 2):30-4.
- Desai M, Cull CA, Horton VA y cols. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia* 2007; 50:2052-60.
- Desai M, Zeggini E, Horton VA y cols. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia* 2007b; 50:68-73.
- Desai M, Zeggini E, Horton VA y cols. The variable number of tandem repeats upstream of the insulin gene is a susceptibility locus for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes* 2006; 55:1890-4.
- Donath MY, Ehses JA. Type 1, type 1.5, and type 2 diabetes: NOD the diabetes we thought it was. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:12217-8.
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2):S161-4.
- Durinovic-Bellò I, Hummel M, Ziegler AG. Cellular immune response to diverse islet cell antigens in IDDM. *Diabetes* 1996; 45:795-800.
- Efanova IB, Zaitsev SV, Zhivotovsky B y cols. Glucose and tolbutamide induce apoptosis in pancreatic beta-cells. A process dependent on intracellular Ca²⁺ concentration. *J Biol Chem* 1998; 273:33501-7.
- Ehses JA, Ellingsgaard H, Böni-Schnetzler M, Donath MY. Pancreatic islet inflammation in type 2 diabetes: from α and β cell compensation to dysfunction. *Arch Physiol Biochem* 2009; 115:240-7.
- Falorni A, Gambelunghe G, Forini F y cols. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:309-16.
- Fourlanos S, Perry C, Stein M, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29:970-5.
- Fùchtenbusch M, Kredel K, Bonifacio E, Schnell O, Ziegler AG. Exposure to exogenous insulin promotes IgG1 and the Thelper 2-associated IgG4 responses to insulin but not to other islet autoantigens. *Diabetes* 2000; 49:918-25.
- Fumagalli M, Cagliani R, Riva S y cols. Population genetics of IFIH1: ancient population structure, local selection, and implications for susceptibility to type 1 diabetes. *Mol Biol Evol* 2010; 27:2555-66.
- Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48:2195-9.
- Gambelunghe G, Forini F, Laureti S y cols. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetes patients with GAD 65 autoantibodies. *Clin Endocrinol* 2000; 52:565-73.
- Gleichmann H, Zörcher B, Greulich B, Gries FA, Henrichs HR, Betrams J, Kolb H. Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 1984; 27:90-2.
- Goel A, Chiu H, Felton J, Palmer JP, Brooks-Worrell B. T cell responses to islet antigens improves detection of autoimmune diabetes and identifies patients with more severe β -cell lesions in phenotypic type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:2110-5.
- Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. β -cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16:902-10.
- Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the Genetics of Type 1 and Type 2 Diabetes Shed Light on the Genetics of Latent Autoimmune Diabetes in Adults? *Endocr Rev* 2010; 31:183-93.
- Greenbaum C, Atkinsom MA. Persistence is the twin sister of excellence. An important lesson for attempts to prevent and reverse type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60:693-4.
- Gregori S, Gerratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51:1367-74.
- Groop LC, Bottazzo GF, Doniach E. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients age 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35:237-41.
- Hagopian WA, Karlsen AE, Gottsater A y cols. Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxilase (GAD65) show that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type 1. *J Clin Invest* 1993; 91:368-74.
- Haller K, Kisand K, Pisarev H y cols. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLADQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens* 2007; 69:121-7.
- Hampe CS, Hall TR, Ågren Å, Rolandsson O. Longitudinal changes in epitope recognition of autoantibodies against glutamate decarboxylase 65 (GAD-65Ab) in prediabetic adults developing diabetes. *Clin Exper Immunol* 2007; 148:72-8.
- Hampe CS, Kockum I, Landin-Olsson M y cols. GAD65 antibody epitope patterns of patients with type 1.5 differ from that of type 1 diabetes patients. *Diabetes Care* 2002; 25:1481-2.
- Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D y cols. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care* 2009; 32:160-4.

- Herold KC, Brooks-Worrell B, Palmer J y cols. Type 1 Diabetes TrialNet Research Group. Validity and reproducibility of measurement of islet autoreactivity by T-cell assays in subjects with early type 1 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:2588-95.
- Hillman M, Törn C, Landin-Olsson M and the DISS study Group. The glutamic acid decarboxylase 65 immunoglobulin G subclass profile differs between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA) up to 3 years after clinical onset. *Clin Exper Immunol* 2009; 157:255-60.
- Hillman M, Törn C, Thorgeirsson H, Landin-Olsson M. IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47:1984-9.
- Irvine WJ, Mc Callum CJ, Gray RS, Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet* 1977; 1:1025-7.
- Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, Sarelin L. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 22:1347-53.
- Jansen A, Rosmalen JG, Homo-Delarche F, Dardenne M, Drexhage HA. Effect of prophylactic insulin treatment on the number of ER-MP23+ macrophages in the pancreas of NOD mice: is the prevention of diabetes based on beta-cell rest? *J Autoimmun* 1996; 9:341-8.
- Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies but not the clinical phenotype help to identify type 1 ½ diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50:1008-13.
- Juneja R, Palmer JR. Type 1 ½ diabetes: myth or reality? *Autoimmunity* 1997; 29:65-83.
- Kawasaki E, Sera Y, Fujita N y cols. Association between IA-2 autoantibody epitope specificities and age of onset in Japanese patients with autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2001; 17:323-31.
- Keenan HA, Sun JK, Levine J y cols. Residual insulin production and pancreatic β cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010; 59:2846-53.
- Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG y cols. Insulin needs after CD3- antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352:2598-608.
- Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K y cols. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4572-9.
- Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:622-6.
- Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K y cols. Immunogenetic and clinical characterization of Slowly Progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16:780-8.
- Kobayashi T, Tanaka S, Okubo M, Nakanishi K, Murase T, Lernmark Å. Unique epitopes of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in slowly progressive type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4768-75.
- Landin-Olsson M, Nilsson KO, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:561-8.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Diabetes related autoimmunity in gestational diabetes mellitus: is it important? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19:674-82.
- Leslie RDG, Williams R, Pozzilli P. Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1654-9.
- Li X, Liao I, Yan X y cols. Protective effects of 1 alpha hydroxyvitamin D3 on residual B-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 35:411-6.
- Libman IM, Becker DJ. Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: "double" diabetes? *Pediatr Diabetes* 2003; 4:110-3.
- Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, Seissler J. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia* 2001; 44:1005-10.
- Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care* 2000; 23:1707-8.
- Lohr M, Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 1987; 30:757-62.
- Maedler K, Dharmadhikari G, Schumann DM, Størling J. Interleukin-1 beta targeted therapy for type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:1177-88.
- Maioli M, Alejandro E, Tonolo G y cols. Epitope-restricted 65-kilodalton glutamic acid autoantibodies among new-onset Sardinian type 2 diabetes patients define phenotypes of autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5675-82.
- Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1996; 39:1005-29.
- Maruyama T, Tanaka S, Shimada A y cols. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2115-21.
- Mauricio D, de Leiva A. Autoimmune gestational diabetes mellitus: a distinct clinical entity? *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17:422-8.
- Mayer A, Fabien N, Gutowski MC y cols. Contrasting cellular and humoral autoimmunity associated with latent autoimmune diabetes in adults. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:53-61.
- Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005; 48:2221-8.
- 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* 2008; 25:1245-50.
- Nilsson C, Ursing D, Törn C, Aberg A, Landin-Olsson M. Presence of GAD antibodies during gestational diabetes mellitus predicts type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1968-71.
 - Padoa CJ, Banga JP, Madec AM y cols. Recombinant Fab of human monoclonal antibodies specific to the middle epitope of GAD65 inhibit type 1 diabetes-specific GAD65Abs. *Diabetes* 2003; 52:2689-95.
 - Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ y cols. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β -cell function. *Diabetes* 2004; 53:250-64.
 - Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type I diabetes or just type I diabetes at an older age? *Diabetes* 2005; 54(Suppl.2):S62-7.
 - Palmer JP. Beta cell rest and recovery-does it bring patients with latent autoimmune diabetes in adults to euglycemia? *Ann NY Acad Sci* 2002; 958:89-98.
 - Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241-8.
 - Pipeleers D, In't Veld P, Pipeleers-Marichal M, Gorus F. The beta cell population in type 1 diabetes. *Novartis Found Symp* 2008; 292:19-24.
 - Pipeleers D, Ling Z. Pancreatic beta cells in insulindependent diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8:209-27.
 - Poskus E, Villalba A, Valdez S y cols. Genética y autoinmunidad en pacientes diabéticos adultos no obesos de reciente diagnóstico (Programa ADA). *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2006; 3:107.
 - Pozzilli P, Guglielmi C. Immunomodulation for the prevention of SPIDDM and LADA. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079:90-8.
 - Raz I, Avron A, Tamir M y cols. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:292-8.
 - Roep BO, Arden SD, de Vries RR, Hutton JC. T cell clones from a type 1 diabetic patient respond to insulin secretory granule proteins. *Nature* 1990; 345:632-4.
 - Roep BO, Atkinson M. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 1. In support of this proposal. *Diabetologia* 2004; 47:1650-1656.
 - Roep BO. T cell responses to autoantigens in IDDM: The search for the Holy Grail. *Diabetes* 1996; 45:1147-56.
 - 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* 2010 Oct 16 [Epub ahead of print].
 - Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia* 2010; 53:1250-3.
 - Rosário PW, Reis JS, Amim R, Fagundes TA, Calsolari MR, Silva SC, Purisch S. Comparison of clinical and laboratory characteristic between adult onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2005; 28:1803-4.
 - Rosário PW, Sepulveda Reis J y cols. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): Usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51:52-8.
 - Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, Knowles WJ, Zimmet PZ. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41:548-51.
 - Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34(6):e61-99.
 - Savola K, Sabbah E, Kulmala P y cols. Autoantibodies associated with type I diabetes mellitus persist after diagnosis in children. *Diabetologia* 1998; 41:1293-7.
 - Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H y cols. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. *Metabolism* 2008; 57:1038-45.
 - Scott JL, Mohlke KL, Bonnycastle LL y cols. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316:1341-5.
 - Shimada A, Imazu Y, Morinaga S y cols. T-cell insulinitis found in anti-GAD65+ diabetes with residual beta-cell function. A case report. *Diabetes Care* 1999; 22:615-7.
 - Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J y cols. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28:1068-76.
 - Skyler JS, Ricordi C. Stopping type 1 diabetes: attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2010; 60:1-8.
 - Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D y cols. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881-5.
 - Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes. *Clin Chem* 2011; 57:176-85.
 - Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function and treatment. *Diabetes* 2005; 54(Suppl. 2):S68-72.
 - Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I y cols. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of onset-diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care* 2002; 23:995-1001.
 - Tfayli H, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative vs -positive patients. *Diabetes* 2009; 58:738-44.
 - Thayer TC, Wilson SB, Mathews CE. Use of nonobese diabetic mice to understand human type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:541-61.
 - The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual β -cell

- function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:517-23.
- Thunander M, Petersson C, Jonzon K y cols. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diab Res Clin Pract* 2008; 82:247-55.
 - Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Peterson C, Landin-Olsson M. 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.
 - Tiberti C, Giordano C, Locatelli M y cols. Identification of tyrosine phosphatase 2 (256-760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients. The Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study. *Diabetes* 2008; 57:1276-83.
 - Törn C, Gupta M, Nikitina Zake L, Sanjeevi CB, Landin-Olsson M. Heterozygosity for MICA5.0/MICA5.1 and HLA-DR3-DQ2/DR4-DQ8 are independent genetic risk factors for latent autoimmune diabetes in adults. *Hum Immunol* 2003; 64:902-9.
 - Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A y cols. Prognostic factors for the course of β cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4619-23.
 - Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ & Participating Laboratories. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 2008; 51:846-52.
 - Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, Puchulu FM, Frechtel GD, Poskus E, Valdez SN. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity* 2011 Aug 30.
 - Tuomi T, Carlsson A, Li H y cols. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48:150-7.
 - Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42:359-62.
 - Turner R, Stratton I, Horton V y cols. UKPDS 25. Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350:1288-93.
 - van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titers their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25:117-25.
 - Vatay A, Rajczyk K, Pozsonyi E y cols. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett* 2002; 84:109-15.
 - Wenzlau JM, Moua O, Sarkar SA y cols. SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1150:256-9.
 - Winkler C, Lauber C, Adler K, Grallert H, Illig T, Ziegler AG, Bonifacio E. An interferon-induced helicase (IFIH1) gene polymorphism associates with different rates of progression from autoimmunity to type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60:685-90.
 - World Health Organization Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO. 2006.
 - Wucher H, Lepercq J, Carette C y cols. Poor prognosis of pregnancy in women with autoimmune type 1 diabetes mellitus masquerading as gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2011; 37:47-51.
 - Yang Z, Zhou Z, Huang G, Ling H, Yan X, Peng J, Li X. The CD4+ regulatory T-cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76:126-31.
 - Zampetti S, Spoleini M, Petrone A y cols. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med* 2010; 27:701-4.
 - Zavala AV, Fabiano de Bruno LE, Cardoso AI y cols. Cellular and humoral autoimmunity markers in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary drug failure. *Diabetologia* 1992; 35:1159-64.
 - Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, Wang J. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21:203-8.
 - Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetologia* 1994; 11:299-303.
 - Zinman B, Khan SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI; ADOPT Study Group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 2004; 53:3193-200.