

LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA)⁴

Assist. Yuliya Slavova

Department of Health Care

University of Ruse "Angel Kanchev"

Phone: +359 899 484 688

E-mail: ypslavova@uni-ruse.bg

Abstract: Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is a type of diabetes characterized by the dysfunction or destruction of pancreatic β cells in the early stages, without the need for insulin treatment. In LADA differs from both classic type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) in several aspects, such as genetic background, immune response, rate of decline in pancreatic function, and clinical metabolic features. The progression of the disease progression and drug response of patients with LADA are closely related to the level of islet autoimmunity, making it essential to study the underlying causes of LADA for better prevention and treatment. Previous research has shown that both adaptive and innate immune responses play a crucial role in clearance of LADA. More recent studies have also highlighted the role of the gut microbiota, which significantly influences the immune system, in the progression of LADA. Moreover, since the destruction of pancreatic β cells occurs more slowly in LADA compared to classic T1D, there is a larger window of opportunity for intervention. Therefore, treatments such as anti-diabetic drugs with immune-modulating effects and immunotherapies hold promise for LADA management. This report aims to emphasize the potential of targeting gut microbiota and gut-related immunity as a way to slow or halt the autoimmune process in LADA.

Keywords: adaptive immunity; gut-related immunity; immunotherapy; innate immunity; latent autoimmune diabetes in adults

JEL Codes: I 12, I 13

ВЪВЕДЕНИЕ

Латентният автоимунен диабет при възрастни (LADA) е тип диабет, който се характеризира с бавно автоимунно увреждане на β -клетките в панкреаса, което протича без лечение с инсулин в ранния клиничен стадий. Терминът е въведен за първи път от Туоми през 1993 г. и става широко известен (Tuomi, T., 1993).

Това е заболяване с фенотип, подобен на диабет тип 2 (T2D), който започва да се развива след 30-35 години, но с бавно разрушаване на β -клетките на панкреаса и повишаване на нивата на глюкоза в кръвта свързани с инсулинов дефицит, и е признат като форма на диабет тип 1 (T1D) от Американската диабетна асоциация. Симптомите в началото на заболяването може да са леки и незабележими, по тази причина диабетът се нарича латентен: в превод от латински „latens“, „latentis“ означава скрит, невидим.

Като автоимунен диабет пациентите с LADA проявяват лек автоимунен процес и функцията на β -клетките намалява по-бавно. Пациентите с LADA не се нуждаят от инсулинова терапия за около 6 месеца след началото на заболяването. Има относително дълъг период преди пациентите да развият недостатъчност на панкреатични β -клетки.

По данни на Световната здравна организация (СЗО) за 2021 г. 537 милиона от населението на планетата живеят с това заболяване. Сред всички регистрирани случаи на диабет при възрастни, LADA представлява 3-12% от тях. Среща се по-често в Европа, отколкото в други части на света.

За развитието на LADA много важно е генетичното предразположение към автоимунни заболявания, ако имат фамилна обремененост, рискът е по-висок. Патогенезата на LADA все още не е изяснена.

От проведените до сега проучвания показват, че вроденият имунитет е тясно свързан с патогенезата на автоимунния диабет (Afekham, A., 2019). LADA и T1D могат да споделят някои имунологични характеристики, дължащи се на наличието на общи идентифицируеми автоантитела, специфични за панкреатични β -клетки, подобни клетъчни и системни

⁴ Докладът е представен в секция Здравни грижи на 25 октомври 2024 с оригинално заглавие на български език: ЛАТЕНТЕН АВТОИМУНЕН ДИАБЕТ ПРИ ВЪЗРАСТНИ (LADA).

провъзпалителни цитокинови профили и последователни промени в имунофенотипа на определени имунни клетки (Pham, M.N., Zimmet, P.Z., et. al., 2011).

Настоящите изследвания, които се извършват имат насоченост върху взаимодействието между чревната микробиота и имунната система. Чревната микробиота и метаболитите могат да регулират физиологичните и патологичните състояния на гостоприемника чрез имунна регулация. Съществуването на симбиотична микробиота е необходимо за развитието на имунна система. Нарушаването на чревната микробиота довежда до нарушена функция на чревната бариера и изтичане на токсични метаболити в кръвообращението (Wu, H.J., 2012).

Профилите на чревната микробиота и метаболитите на пациентите с LADA имат различия от здравите хора и типичните пациенти с T1D и T2D, а чревната микробна структура на пациентите с LADA е по-подобна на T1D с положителен анти тяло на глутаминова киселина декарбоксилаза (GADA) пациенти.

ИЗЛОЖЕНИЕ

В много от проведените проучвания показват, че LADA се причинява главно от клетъчно-медиран имунитет. В други проучвания е установено, че периферните кръвни мононуклеарни клетки (PBMC) на пациенти с LADA могат да инхибират секрецията на инсулин от панкреаса, което предполага, че има клетъчно медиран автоимунен отговор. Японски учени извършват биопсия на панкреаса на пациенти с LADA, и откриват, че промените в инсулита са доминирани от Т клетъчна инфилтрация, което е най-прякото доказателство за появата на LADA, медирана от клетъчния имунитет. Намален брой регулаторни Т клетки и техните функционални дефекти се считат за незаменими причини за автоимунитет при LADA.

Автоимунитетът на островните β -клетки предхожда началото на LADA с няколко години. Това се наблюдава при близо 2/3 от пациентите с LADA от проведено проспективно проучване, което доказва автоимунитета. Последва се от инсулинова резистентност, която причинява явна хипергликемия и диагнозата автоимунен инсулин-независим Диабетис Мелитус. Оценка на инсулиновата резистентност с помощта на оценка на хомеостатичен модел разкрива, че при пациентите с LADA имат инсулинова резистентност, подобна на T2DM след корекция на Боди мас индекс (BMI). По този начин патофизиологията на LADA включва автоимунитет и метаболитни нарушения на инсулиновата резистентност.

Повечето пациенти с LADA са положителни на автоанти тяло за декарбоксилаза на глутаминова киселина. Някои популационни групи имат различно разпространение на различни автоантитела и измерването само на едно може да подцени разпространението на LADA. Автоантителата се появяват и изчезват по време, когато се прави надлъжно проследяване. Трябва да се има предвид ролята на интерференцията на анализа от анти-идиотипните антитела. Описана е и форма на латентен автоимунен диабет при млади хора.

LADA се свързва с наднормено тегло, затлъстяване, ниско тегло при раждане и консумация на подсладени напитки. Намален риск при този диабет се наблюдава с висока физическа активност и умерена консумация на алкохол. Тези връзки са по-слаби, отколкото при T2DM, тъй като по-малко е важна инсулиновата резистентност за развитието на LADA, отколкото прогресията на автоимунния процес и инсулиновия дефицит (Carlsson, S., 2019). Промяна в диетата, например увеличаване приема на фибри и намаляване приема на мазнини, повишаване на физическа активност със загуба на тегло, служат като ключов фактор за да се предотврати или отложи появата на LADA. Хората водещи здравословен начин на живот, които имат здравословно телесно тегло, при тях съществува намален риск от поява на LADA, включително и тези с генетична предразположеност към диабет.

При пациенти с LADA основните компоненти на метаболитния синдром, а именно (артериална хипертония, дислипидемия, увеличена обиколка на талията и бедрата) се срещат по-рядко, отколкото при индивиди с T2DM, и по-често, отколкото при индивиди с T1DM (Maddaloni, E., 2015).

Хипергликемията е единственият значим влияещ фактор, при определяне на смъртността поради сърдечно-съдови заболявания. Пациентите с LADA в начало на диабет имат по-нисък

риск от микроваскуларни усложнения, който става по-висок вследствие на по-лош гликемичен контрол в сравнение с пациентите с T2D.

Нивата на С-пептид намаляват бавно при LADA, отколкото при T1D, и този показател може да се използва за анализ на пациенти с LADA според тяхната остатъчна β -клетъчна функция и прогресия към нуждите от инсулин (Liu, L., 2015). Рискът от прогресиране до инсулинов дефицит е променлив в зависимост от възрастта при поставяне на диагнозата, нивото на автоантитела и наличието на множество островни автоантитела.

Характеристики на LADA:

1. *Фенотипни характеристики*- по данни от проведени големи проучвания честотата на автоантитела (GADA) при пациенти с диагноза T2D е по-висока при по-млади пациенти 25-34 години, в сравнение с по-възрастни пациенти. Пациентите с LADA в начало имат по-нисък риск от микроваскуларни усложнения. Този риск става по-висок вследствие на по-лош гликемичен контрол в сравнение с пациентите с T2D.
2. *Автоантитела*- GADA се счита за най-чувствителния маркер на LADA, тъй като е преобладаващото автоантитяло например, проучването Action LADA показва, че приблизително 90% от пациентите с LADA с автоантитела, свързани с диабета, са GADA положителни (Hawa, M.I., 2013). Високите нива на GADA са свързани с повишен риск и нужда от инсулин. В LADA, високите нива на GADA са свързани с автоимунитета на щитовидната жлеза и обратно свързани със серумния цитокинов профил (Schloot, N.C., 2016).
3. *Генетична чувствителност*- на LADA и T1D включва полиморфизми в гените HLA *DQB1*, *DRB1* и в гените за инсулин и протеин-тирозин-фосфатаза нерецептор 22 (*PTPN22*).

Пациентите с LADA имат откриваем С-пептид при диагностика, който намалява по-бавно, отколкото при пациенти с T1D, и по-бързо, отколкото при пациенти с T2D. Измерването на С-пептида е необходимо, за да се идентифицира прогресията към инсулинов дефицит и необходимостта от лечение с инсулин.

Измерването на С-пептида е в основата на процеса за вземане на правилното решение в избора на лечение с LADA:

- **Нива на С-пептид $<0,3$ nmol/L:** използва се многоинсулинова схема.
- **Нива на С-пептид $\geq 0,3$ и $\leq 0,7$ nmol/L:** група известна като „сива зона“, където се препоръчва модифициран алгоритъм- избягване на употребата на хипогликемични лекарства за T2D.
- **Нива на С-пептид $>0,7$ nmol/L:** пациентите с LADA трябва да се проследяват с повтарящи се измервания на С-пептида, ако има влошаване на контрола на глюкозата.

Пред клиницистите са поставени значителни предизвикателства в разпознаването и лечението на LADA . Могат да използват някои ключови точки за бъдещи действия, включително:

- скрининг за LADA
- персонализирана медицина
- повече рандомизирани контролирани сравнителни проучвания с хипогликемични агенти
- по-нататъшно изследване на имунната терапия
- широкомащабни дългосрочни проучвания при различни популации пациенти
- проблеми с качеството на живот- начина на живот
- проучвания, включващи пациенти от различен етнически произход
- качество на анализите на автоантитела (GADA)
- баланса за измерване на GADA автоантитела и серумен С-пептид.

Имуномодулаторната терапия е идеална за пациенти с LADA, при които се наблюдава намаляване на функцията на β -клетките в панкреаса. При провеждане на серия от

имуномодулиращи терапии, насочени към вроден имунитет, адаптивен имунитет или чревна микробиота, са обещаващи подходи в лечението на LADA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последните десетилетия в Европа се наблюдава бързо увеличаване на заболяемостта и разпространението на пациентите с автоимунен диабет в зряла възраст. LADA, който представлява по-голямата част от автоимунния диабет в зряла възраст, има характеристики както на T1D, така и на T2D. Поради хетерогенността на заболяването е трудно да се определи оптималният режим на лечение за тези заболявания и лечението трябва да бъде индивидуално според характеристиките на всеки пациент с LADA.

Лечението на пациенти с LADA е основно с инсулинова терапия или комбинация от инсулин и други видове хипогликемични лекарства. При някои от пациентите с LADA има бърз спад на β -клетъчната функция и е много вероятно да страдат от диабетни усложнения. Основната цел за лечението на пациенти с LADA е метаболитен контрол и запазване на функцията за остатъчна инсулинова секреция.

Вроденият имунитет играе решаваща роля в патогенезата на LADA. Специфичният принос на вродените имунни клетки и имуномодулаторите за развитието на болестта е неизвестен. Повечето проведени проучвания, нямат задълбочено механично изследване.

Диабетът е хронично заболяване, първичната и вторичната профилактика са ключови за намаляване на тежестта върху индивидите и обществото. Като предпоставка за ефективна първична профилактика е необходимо да се познават факторите, влияещи върху възприятията и поведението на самото заболяване. Стриктният гликемичен контрол е ключът към подобряване на класирането при LADA.

Може да се наложи специфичният имунологичен механизъм в LADA да бъде проверен в животински модел на LADA и след това при пациенти. Това ще улесни изготвянето на подходи, свързани с имунитета, за лечение на LADA.

REFERENCES

Afkham, A., Eghbal-Fard, S., Heydarlou H, Azizi R, Aghebati-Maleki L, Yousefi M., (2019), Toll-like receptors signaling network in pre-eclampsia: An updated review. *J Cell Physiol.* 2019 234(3):2229-40. doi: 10.1002/jcp.27189. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221394/>

Carlsson, S., (2019), Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with type 2 diabetes. *Front. Physiol.* 2019 10:320. doi: 10.3389/fphys.2019.00320. <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00320/full>

Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Goland RS, Greenberg EM, Liljenquist DR, Ahmann AJ, Marcovina SM, Peters AL, Beck RW, Greenbaum CJ; (2015), T1D Exchange Clinic Network. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):476-81. doi: 10.2337/dc14-1952. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25519448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25519448/>

Golodnikov I., I., Rusyaeva, N., V., Nikonova T.V., et al. (2023) Current understanding of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes mellitus.* 2023; 26 (3): 262-274. <https://doi.org/10.14341/DM12994> (**Оригинално заглавие:** Голодников И., И., Русяева, Н., В., 2023, Съвременно разбиране на латентния автоимунен диабет при възрастни. *Захарен диабет.*, <https://doi.org/10.14341/DM12994>)

Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, Pozzilli P, de Leiva A, Mauricio D; (2015), Action LADA consortium. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord.* 2015 Jan 9;15:1. doi: 10.1186/1472-6823-15-1. PMID: 25572256; PMCID: PMC4297398. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572256/>

Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y., (2022), Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jul 21;13:917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169. PMID: 35937817; PMCID: PMC9350734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35937817/>

Huang J, Pearson JA, Wong FS, Wen L, Zhou Z., (2021) Innate immunity in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jan;38(1):e3480. doi: 10.1002/dmrr.3480. Epub 2021 Jun 22. PMID: 34156143; PMCID: PMC8813511. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34156143/>

Liu, L., Li, X., Xiang, Y., Huang, G., Lin, J., Yang, L., Zhao, Y., Yang, Z., Can Hou, Yijun Li, Jie Liu, Dalong Zhu, R. David Leslie, Xiangbing Wang, Zhiguang Zhou; (2015) on behalf of the LADA China Study Group, Latent Autoimmune Diabetes in Adults With Low-Titer GAD Antibodies: Similar Disease Progression With Type 2 Diabetes: A Nationwide, Multicenter Prospective Study (LADA China Study 3). *Diabetes Care* 1 January 2015; 38 (1): 16–21. <https://doi.org/10.2337/dc14-1770>

Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT., (2015), Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0131837. doi: 10.1371/journal.pone.0131837. Erratum in: *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0137152. doi: 10.1371/journal.pone.0137152. PMID: 26252955; PMCID: PMC4529198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252955/>

Mohammed I. Hawa, Charles Thivolet, Didac Mauricio, Irene Alemanno, Elisa Cipponeri, David Collier, Steven Hunter, Raffaella Buzzetti, Alberto de Leiva, Paolo Pozzilli, Richard David G. Leslie, on behalf of the Action LADA Group; (2009), Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: Action LADA 3. *Diabetes Care* 1 January 2009; 32 (1): 160–164. <https://doi.org/10.2337/dc08-1419>

Nanette C. Schloot, Minh N. Pham, Mohammed I. Hawa, Paolo Pozzilli, Werner A. Scherbaum, Matthias Schott, Hubert Kolb, Steven Hunter, Guntram Schernthaner, Charles Thivolet, Jochen Seissler, Richard David Leslie, (2016), for the Action LADA Group; Inverse Relationship Between Organ-Specific Autoantibodies and Systemic Immune Mediators in Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care* 1 November 2016; 39 (11): 1932–1939. <https://doi.org/10.2337/dc16-0293>

Pham MN, Hawa MI, Pfleger C, Roden M, Schernthaner G, Pozzilli P, Buzzetti R, Scherbaum WA, Seissler J, Kolb H, Hunter S, Leslie RD, Schloot NC; (2011), Action LADA Study Group. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*. 2011 Jul;54(7):1630-8. doi: 10.1007/s00125-011-2088-6. Epub 2011 Feb 24. Erratum in: *Diabetologia*. 2012 Feb;55(2):534. Scherbaum, W [corrected to Scherbaum, W A]. PMID: 21347621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21347621/>

Piccioni A, Rosa F, Mannucci S, Manca F, Merra G, Chiloire S, Candelli M, Covino M, Gasbarrini A, Franceschi F. Gut, (2023), Microbiota, LADA, and Type 1 Diabetes Mellitus: An Evolving Relationship. *Biomedicines*. 2023 Feb 25;11(3):707. doi: 10.3390/biomedicines11030707. PMID: 36979685; PMCID: PMC10045633. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10045633/>

Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M, Ehrnström BO, Forsén B, Snickars B, Lahti K, Forsblom C, Saloranta C, Taskinen MR, Groop LC., (1999), Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):150-7. doi: 10.2337/diabetes.48.1.150. PMID: 9892237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892237/>

Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR., (1993), Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993 Feb;42(2):359-62. doi: 10.2337/diab.42.2.359. PMID: 8425674. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8425674/>

Wu HJ, Wu E., (2012), The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. 2012 Jan-Feb;3(1):4-14. doi: 10.4161/gmic.19320. Epub 2012 Jan 1. PMID: 22356853; PMCID: PMC3337124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356853/>

Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA., (1994), Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med. 1994 Apr;11(3):299-303. doi: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x. PMID: 8033530.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033530/>

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.031> (accessed on 1 October 2024)

<https://probolezny.ru/lada/> (accessed on 4 October 2024)

<https://www.synevo.bg/diabet/> (accessed on 7 October 2024)