

La dr.ssa Simona Zampetti dichiara di  
**NON** aver ricevuto  
negli ultimi due anni  
compensi o finanziamenti da  
Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche





ROMA, 8-9 MAGGIO 2015  
ROMA EVENTI / PIAZZA DI SPAGNA



# Caratterizzazione genetica, immunologica e fenotipica del diabete autoimmune dell'adulto

Simona Zampetti



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

# Criteri di classificazione del diabete autoimmune dell'adulto

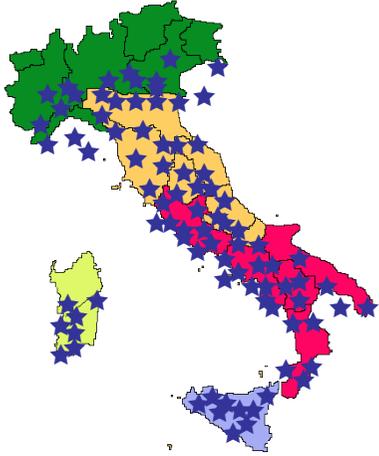
- Diabete diagnosticato in età adulta ( $\geq 30$  anni)
- Presenza di almeno un autoanticorpo circolante (GADA, ICA, IA-2 e ZnT8)
- Non richiede trattamento insulinico nei primi sei mesi dalla diagnosi e mostra elevata progressione verso l'insulino dipendenza nei successivi 6 anni

# Differenti denominazioni del diabete autoimmune dell'adulto

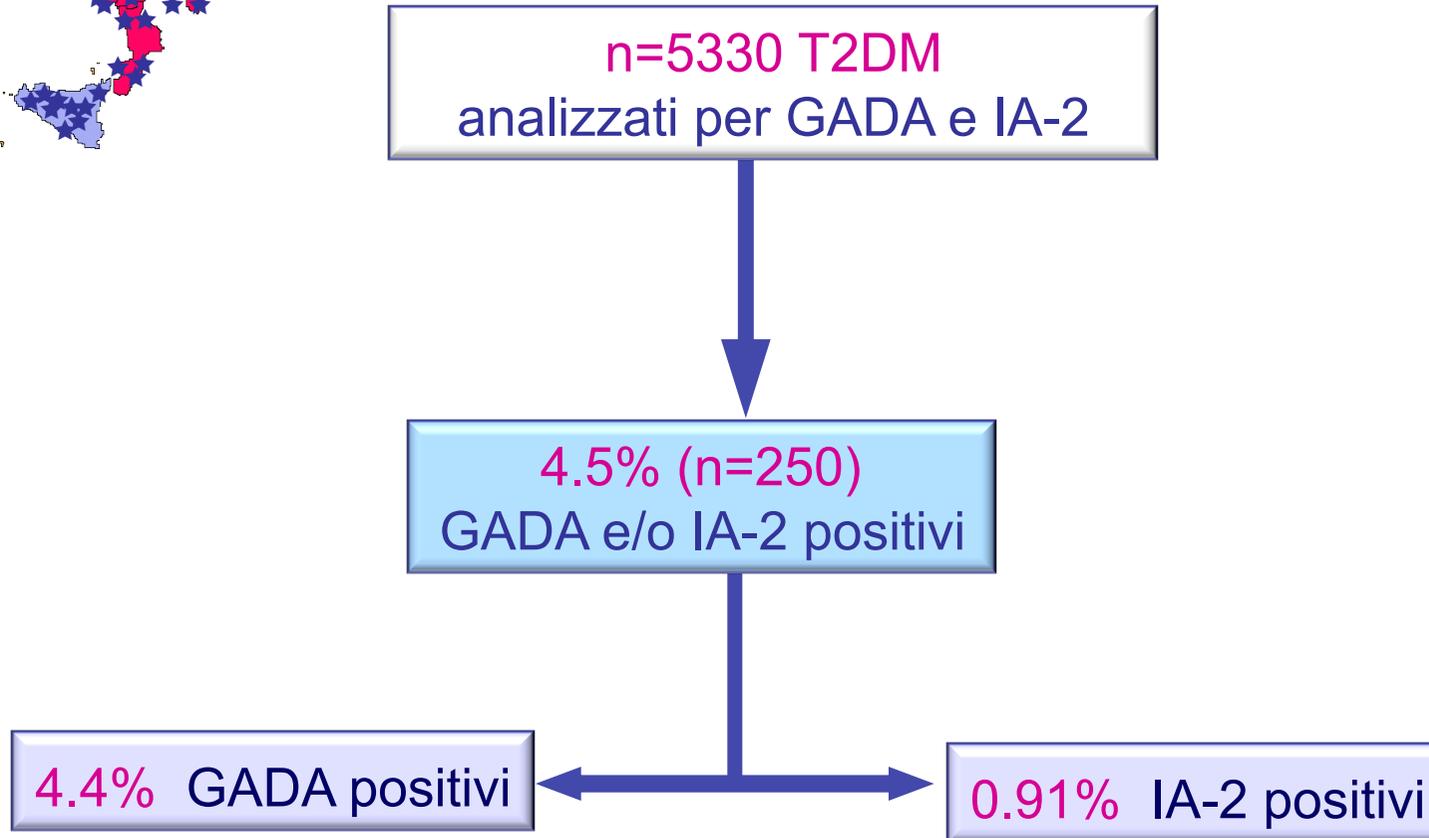
- ✓ Diabete tipo 1.5
- ✓ Diabete insulino-dipendente lentamente progressivo
- ✓ Diabete latente autoimmune dell'adulto (LADA)
- ✓ Diabete autoimmune non richiedente insulina (NIRAD)

# FREQUENZA DEL DIABETE AUTOIMMUNE

Study	Country	Type of study	Sample size	Age range	Autoantibody positivity	Frequency
<b>UKPDS</b> <i>Turner R et al</i> Lancet (1997)	UK	Clinical Based	3672	25-65	GADA and/ or ICA	12%
<b>BOTNIA</b> <i>Tuomi T et al</i> Diabetes (1999)	FINLAND	Registry Based	1122	28-83	GADA and/or IA-2A	9.3%
<b>ADOPT</b> <i>Zinman B et al</i> Diabetes (2004)	US/EUR	Clinical Based	4357	30-75	GADA and/or IA-2A	4.2%
<b>NIRAD</b> <i>Buzzetti R et al</i> Diabetes Care(2007)	ITALY	Clinical Based	5330	30-75	GADA and/or IA-2A	4.5%
<b>HUNT</b> <i>Radtke MA al</i> Diabetes Care (2009)	NORWAY	Clinical Based	1134	≥20	GADA	10%
<b>Maioli M et al</b> Eur J End. (2010)	SARDINIA	Clinical Based	5568	35-70	GADA	4.9%
<b>ACTION LADA</b> <i>Hawa M et al</i> Diabetes Care (2013)	EUROPE	Clinical Based	6156	30-70	GADA and/or IA 2A, ZnT8	9.7%



# Progetto NIRAD



\*Supported by "Fondazione Diabete e Ricerca" (ONLUS) of Società Italiana di Diabetologia and funded by an unconditional grant from Novo Nordisk, Italy

# MATERIALI E METODI

## ➤ Criteri di inclusione:

- Diagnosi di T2DM (criteri ADA/WHO)
- Durata di malattia da 6 mesi a 5 anni dalla diagnosi

## ➤ Criteri di esclusione:

- Diagnosi di T1DM
- Terapia insulinica in atto o pregressa
- Gravidanza in atto
- Diabete secondario

## Caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete autoimmune e T2DM

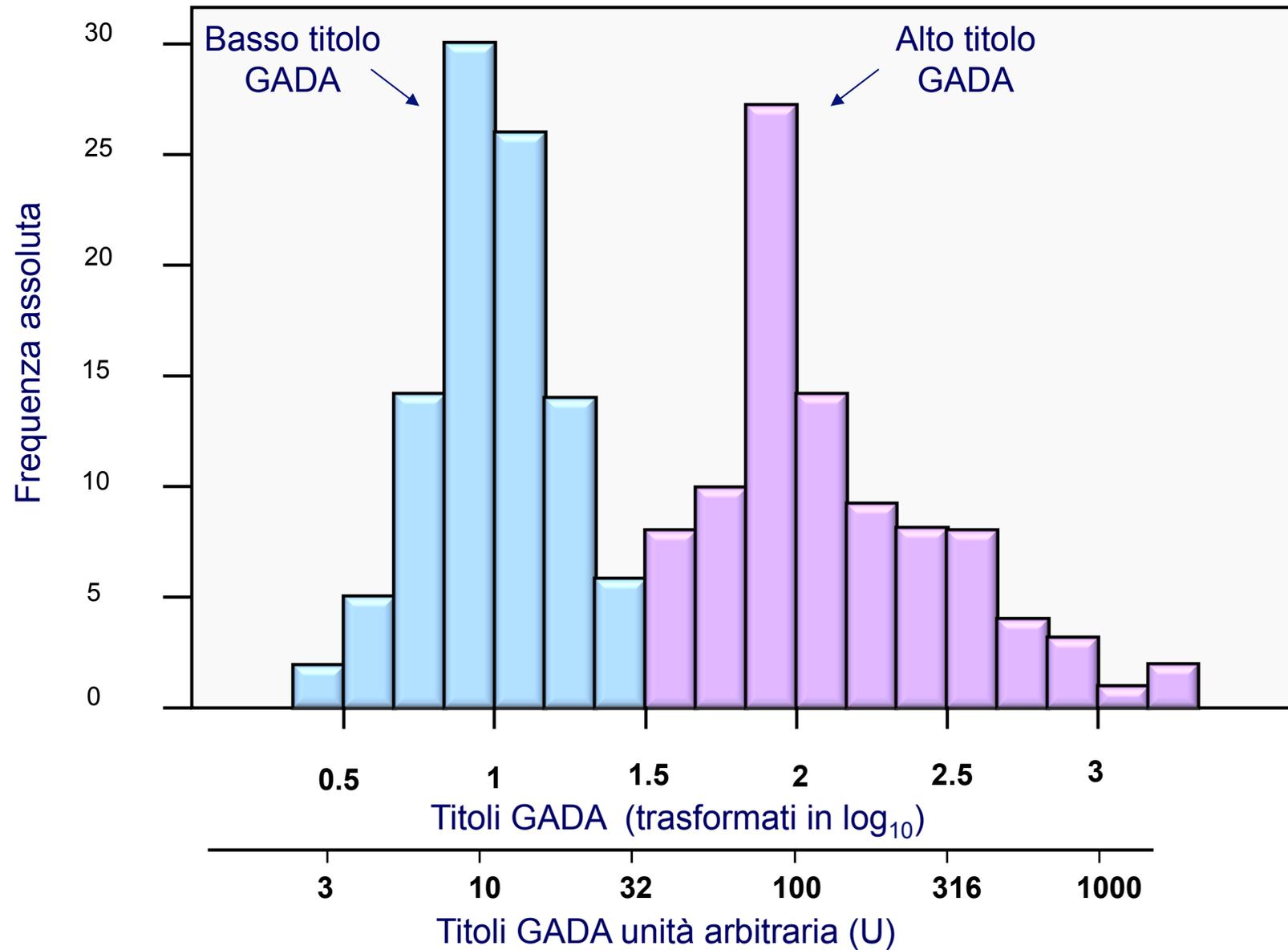
	 diabete autoimmune	T2DM	p*
n (Maschi/Femmine)	100/93	2110/1947	
Età di diagnosi (anni)	50.3 ± 12.83	55.64 ± 10.81	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.5 ± 1.7	6.8 ± 1.6	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5.16	29.9 ± 5.4	<0.001
Circonferenza vita (cm)	94.6 ± 12.81	101 ± 13.29	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	168.1 ± 58.1	149.38 ± 44.47	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	144 ± 104	161 ± 119	0.02
HDL (mg/dl)	50 ± 13	47.7 ± 12.5	0.01
Colesterolo totale (mg/dl)	197 ± 46.1	209 ± 43.3	0.02
Acido urico (mg/dl)	4.47 ± 1.43	5.13 ± 1.44	<0.001

\*I dati sono presentati come medie e deviazioni standard.

Tutti i confronti sono aggiustati per età di reclutamento, durata della malattia, genere e terapia.

I trigliceridi sono stati corretti anche per livelli di HbA<sub>1c</sub>.

# Distribuzione bimodale del titolo degli anticorpi GADA in 191 pazienti GADA positivi



## Caratteristiche cliniche dei pazienti con diabete autoimmune con basso ed alto titolo GADA e dei T2DM

	Alto titolo GADA	Basso titolo GADA	T2DM	p for trend
n (Maschi/Femmine)	<b>49/45</b>	<b>50/47</b>	<b>2100/1947</b>	
Età di diagnosi (anni)	49.1 ± 12.29	51.5 ± 13.13	55.6 ± 10.81	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.8 ± 1.7	7.2 ± 1.8	6.8 ± 1.6	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.29 ± 5.16	28.43 ± 5.01	29.9 ± 5.4	<0.001
Circonferenza vita (cm)	92.86 ± 12.6	96.37 ± 13.37	101 ± 13.29	<0.001
Glicemia a digiuno (mg/dl)	170.4 ± 63.4	166 ± 53	149.38 ± 44.47	<0.001
Trigliceridi (mg/dl)	116 ± 106	171 ± 102	161 ± 119	
HDL (mg/dl)	49.7 ± 14.4	50.5 ± 12.3	47.7 ± 12.5	
Colesterolo totale(mg/dl)	186 ± 44.8	207 ± 47	209 ± 43.3	
Acido urico (mg/dl)	4.38 ± 1.71	4.62 ± 1.16	5.13 ± 1.44	<0.001

\*I dati sono presentati come medie e deviazioni standard.

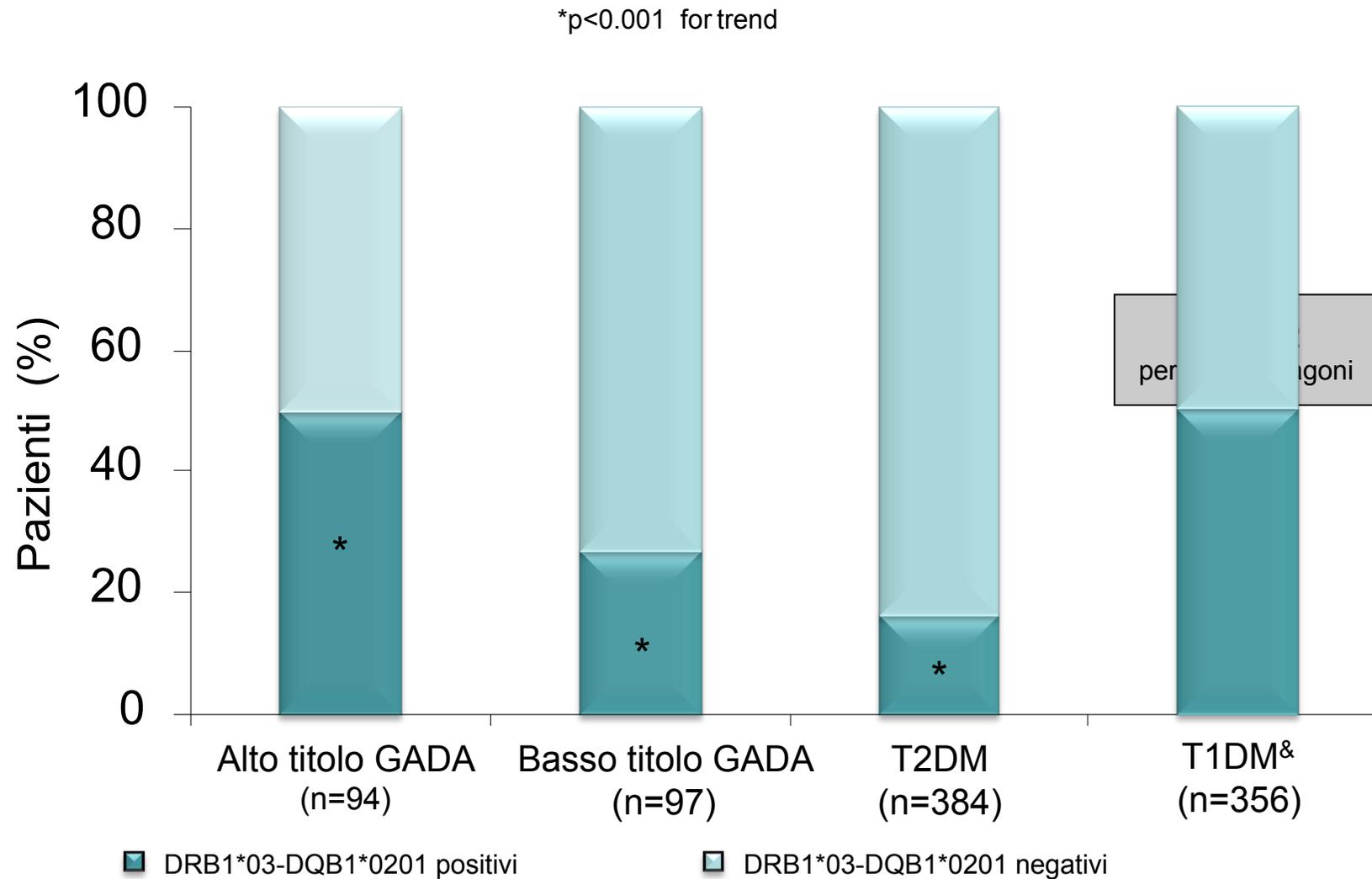
Tutti i confronti sono corretti per età di reclutamento, durata di malattia, genere e terapia.

I trigliceridi sono stati corretti anche per i livelli di Hb<sub>1c</sub>.

# Genetica



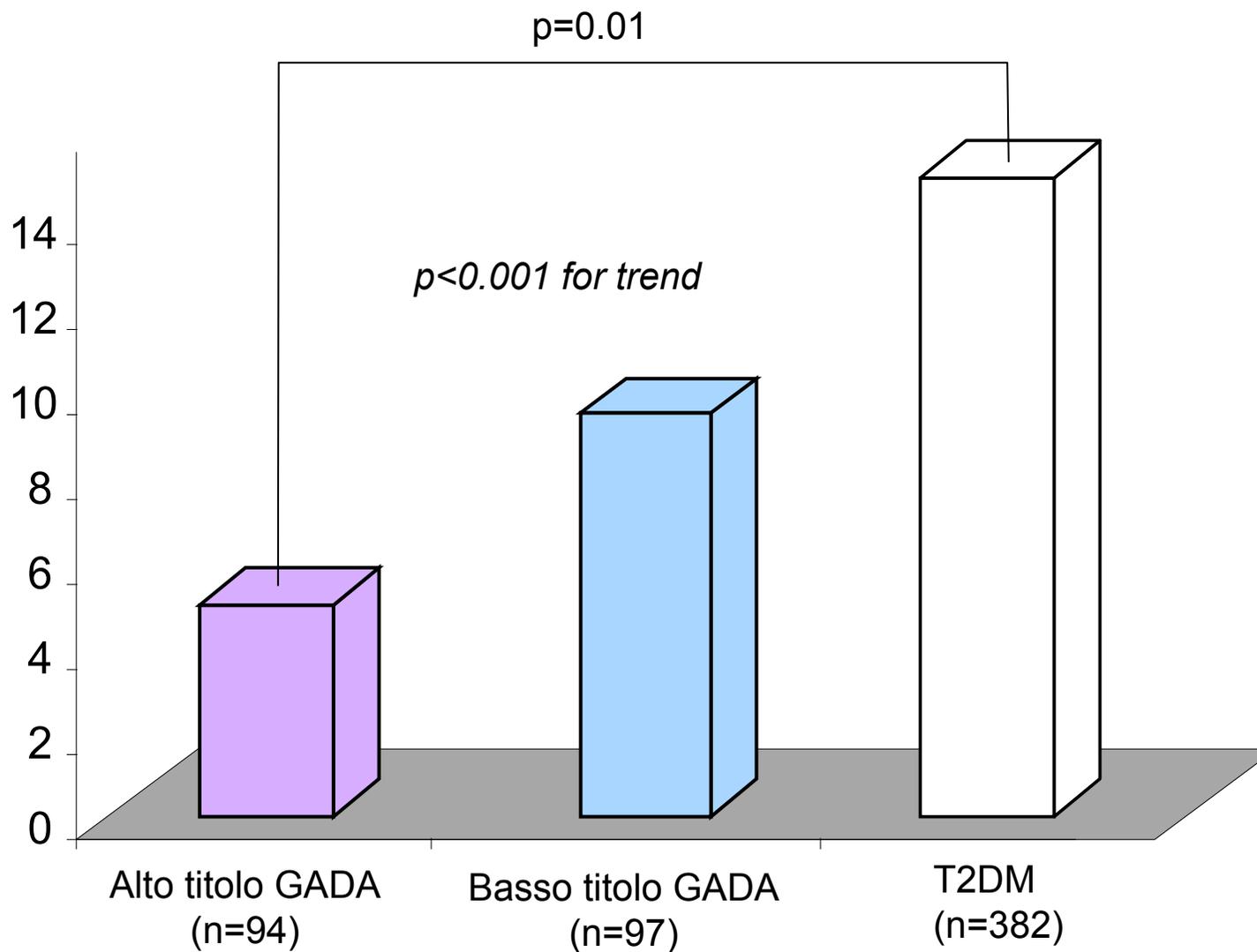
## Distribuzione dell'aplotipo DRB1\*03-DQB1\*0201 nei pazienti con alto e basso titolo GADA e nei T2DM



Buzzetti R et al., Diabetes Care 30:932-938, 2007

Buzzetti et al Diabetes Metab Res Rev 20:137-143, 2004

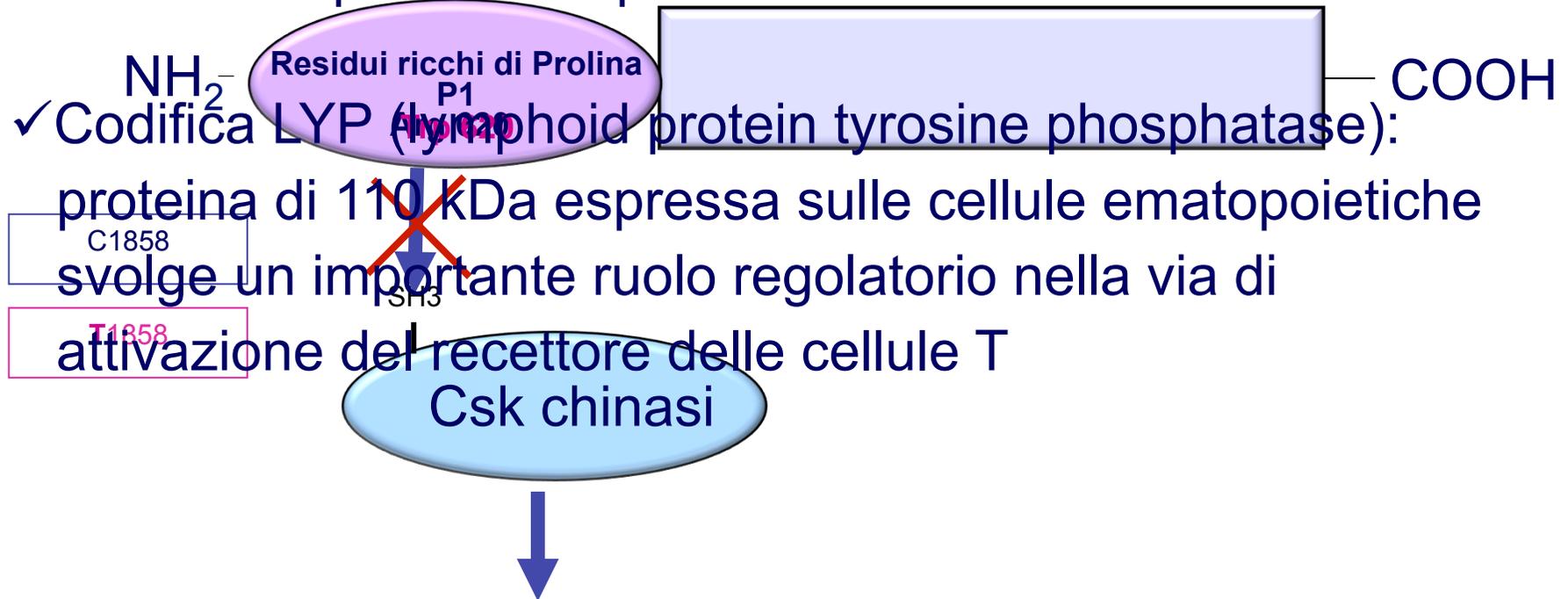
# Distribuzione dell'allele **DQB1\*0602** nei pazienti con diabete autoimmune con alto e basso titolo GADA e nei T2DM



# Il gene PTPN22

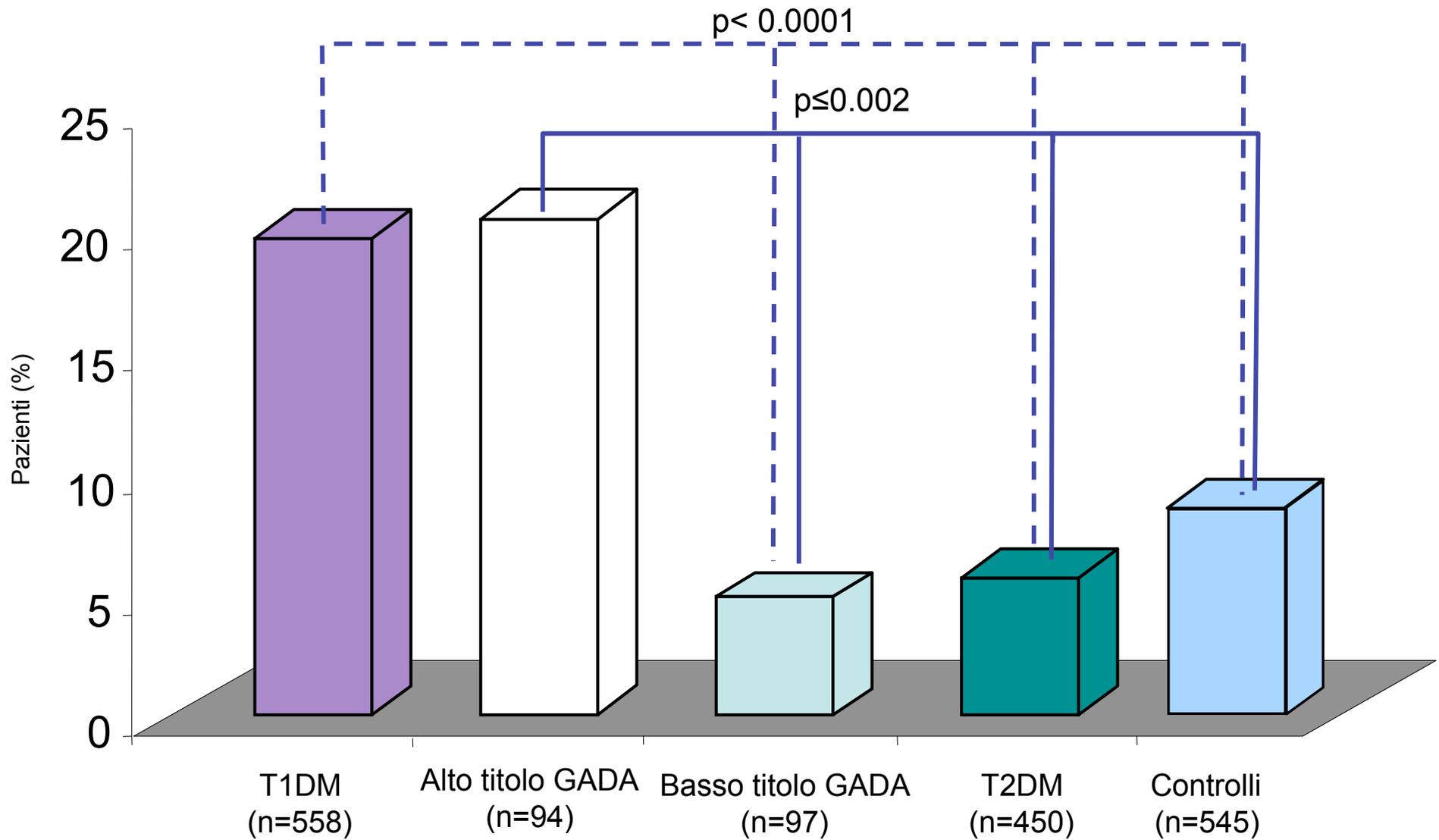
(Protein Tyrosine Phosphatase Non Receptor 22)

✓ Si trova in posizione 1p13



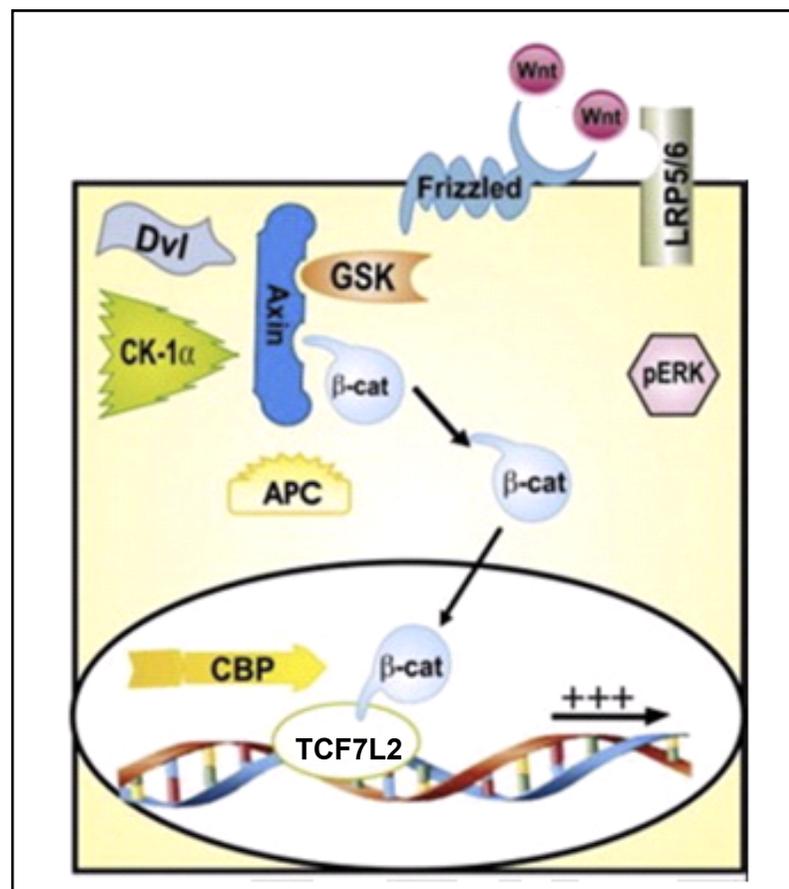
Inibizione dell'attivazione delle Cellule T

# Distribuzione del fenotipo 1858T del gene PTPN22



# Il gene TCF7L2 (Transcription Factor 7-like 2)

Il gene *TCF7L2* è localizzato sul cromosoma 10q25 ed è associato ad un aumento del rischio di diabete di tipo 2.

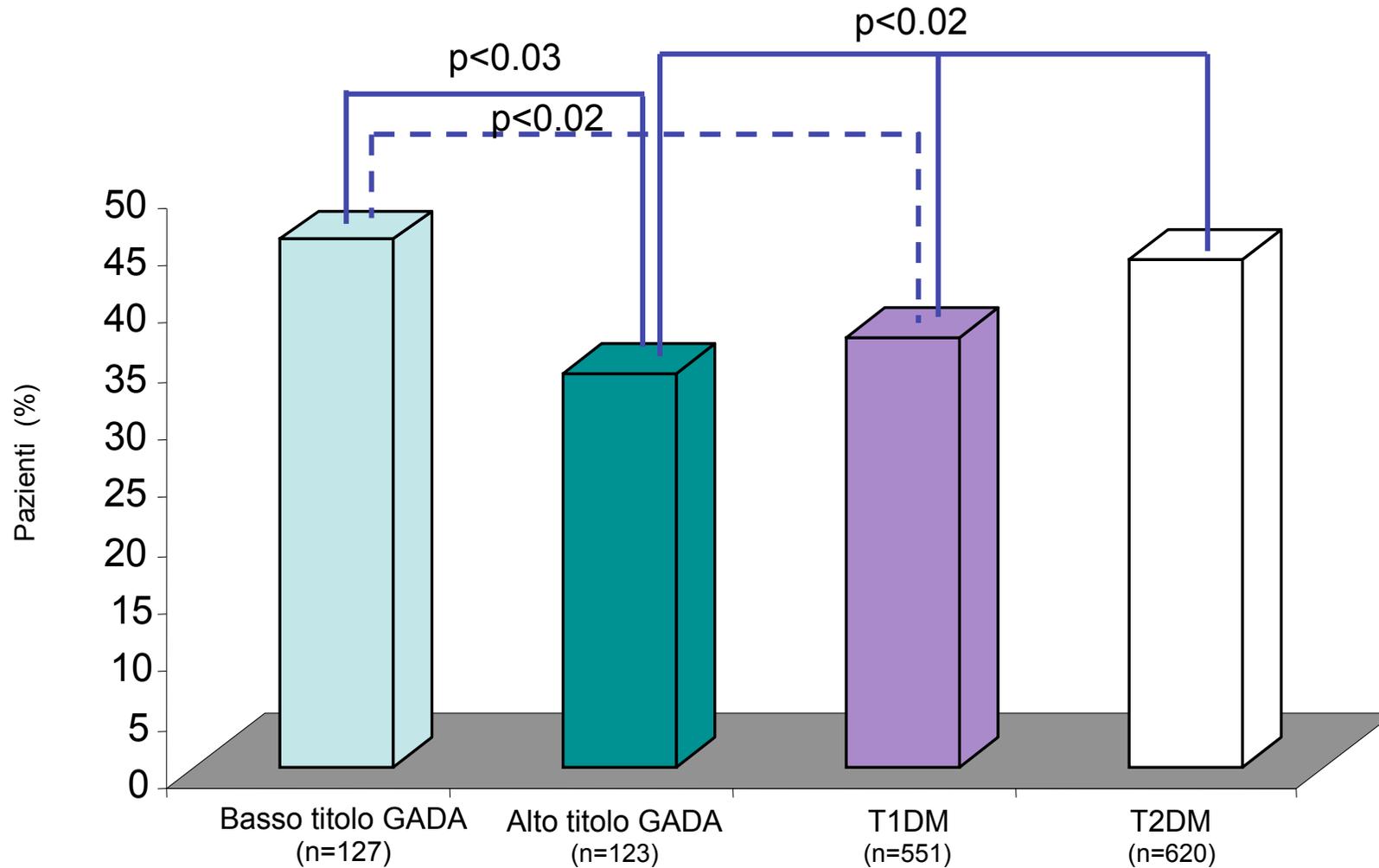


2 SNPs:  
rs1225372 e rs790406

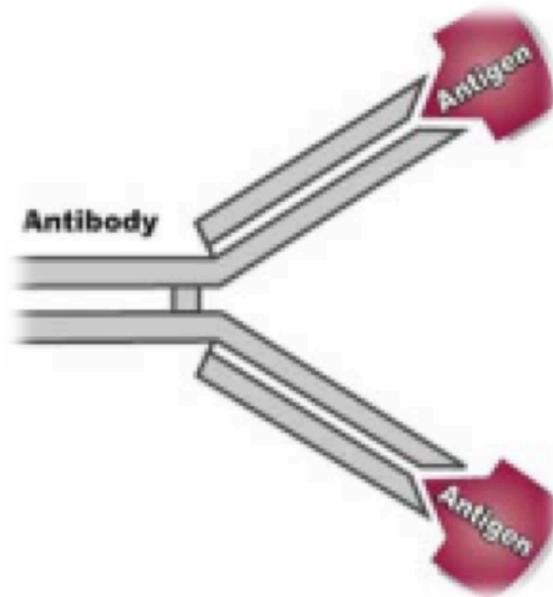
Regola gene glucagone  
e suo prodotto GLP-1

Smith U, Nat Genet. 2006

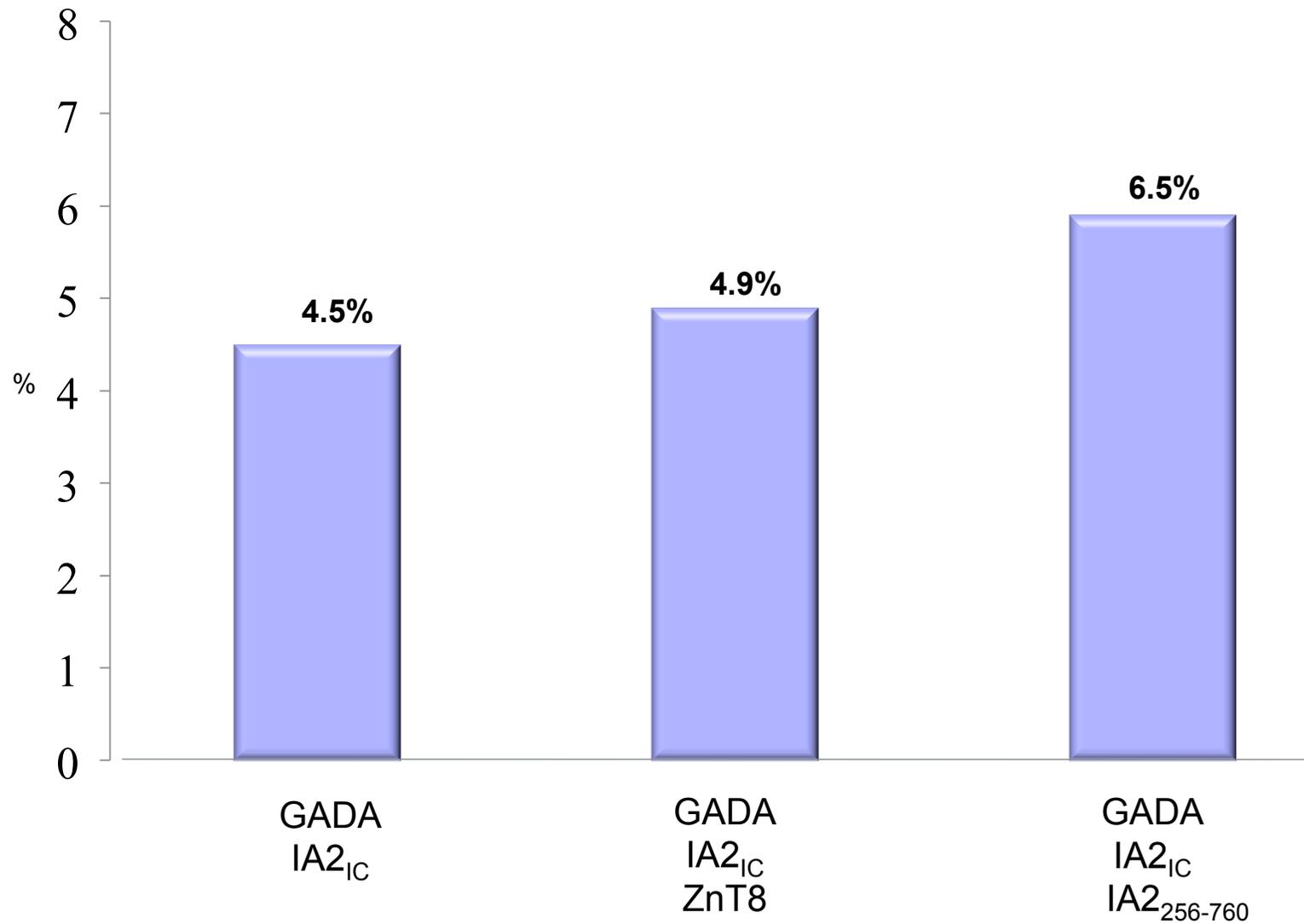
# Distribuzione della frequenza allelica del rs1225372 del gene TCF7L2



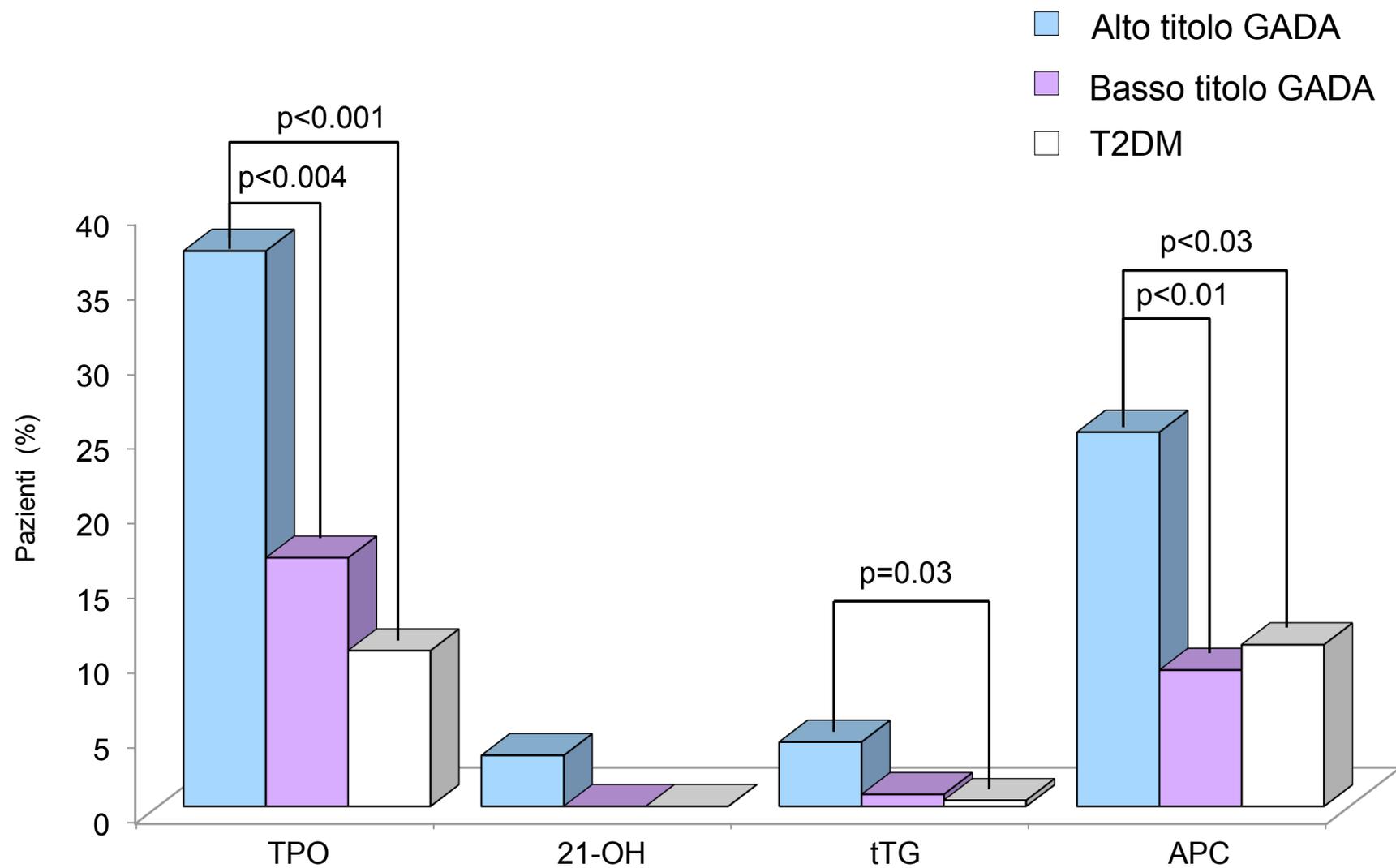
# Autoanticorpi



# Positività anticorpale nei pazienti T2DM



# Prevalenza degli autoanticorpi organo specifici



**n=1850/5330 T2DM**  
(Reclutati nell'Italia centrale)  
Analizzati per autoanticorpi GAD e IA-2<sub>IC</sub>



**IA-2<sub>256-760</sub>**



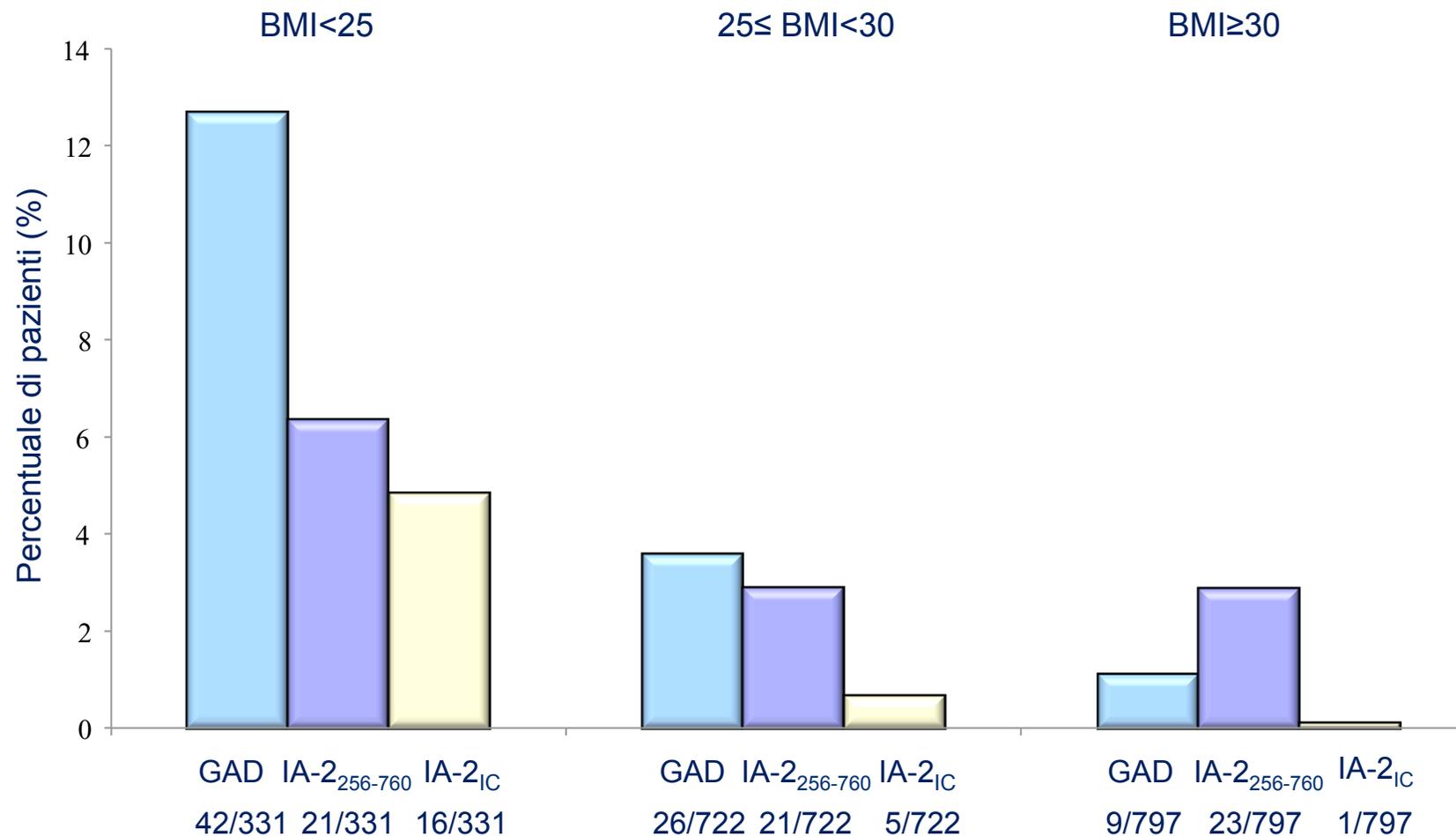
Body mass index (BMI)

**n=331 T2DM**  
BMI < 25

**n=722 T2DM**  
25 ≤ BMI < 30

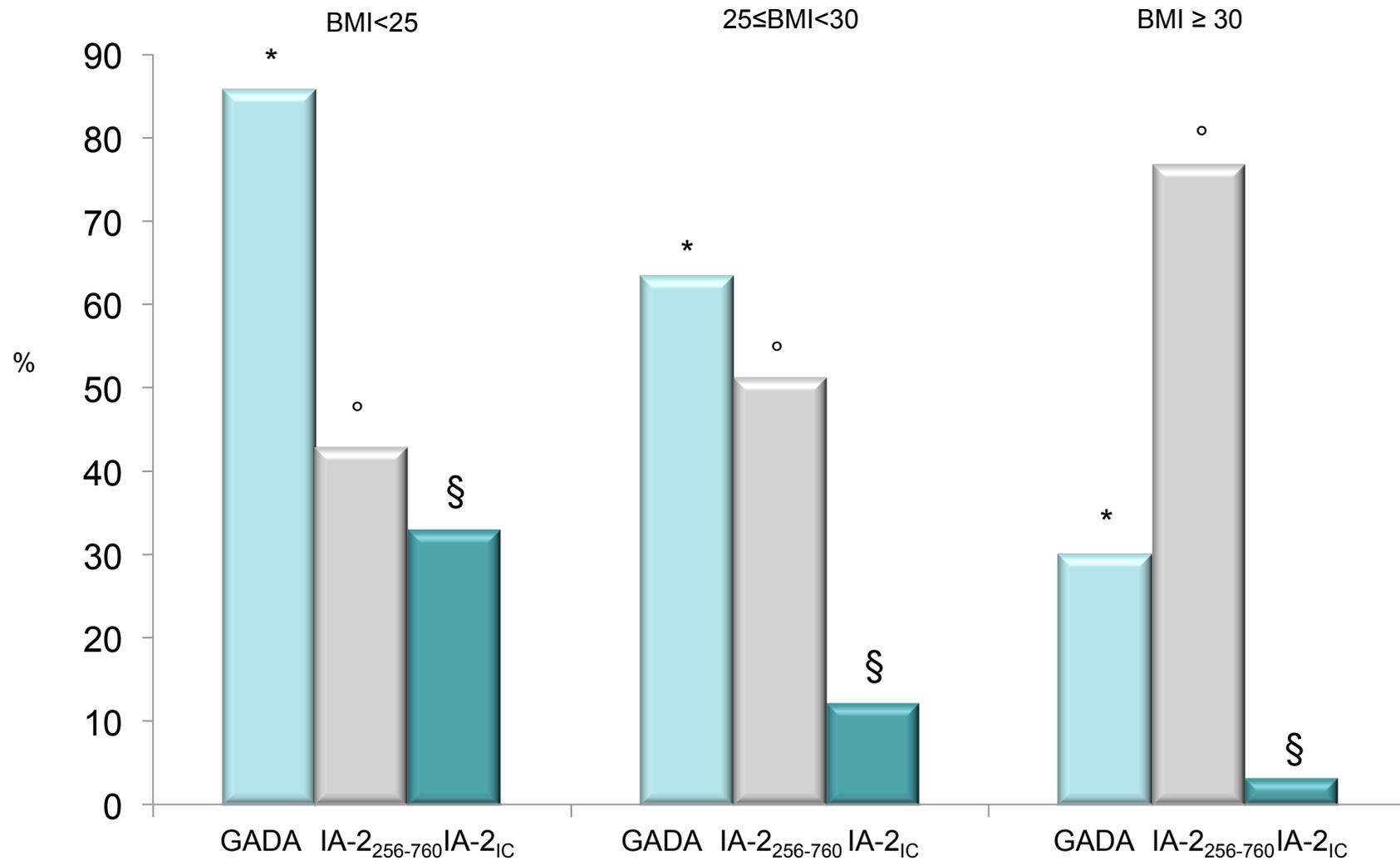
**n=797 T2DM**  
BMI ≥ 30

# La frequenza degli autoanticorpi GAD, IA-2<sub>(256-760)</sub> e IA-2<sub>IC</sub> in n=1850 T2DM, suddivisi in base al BMI



GADA, p for trend <0.0001  
 IA-2<sub>(256-760)</sub>, p for trend = 0.014  
 IA-2<sub>IC</sub>, p for trend <0.0001

# Frequenze degli autoanticorpi GADA, IA-2<sub>(256-760)</sub> e IA-2<sub>IC</sub> in n=120 T2DM positivi agli anticorpi suddivisi in base al BMI



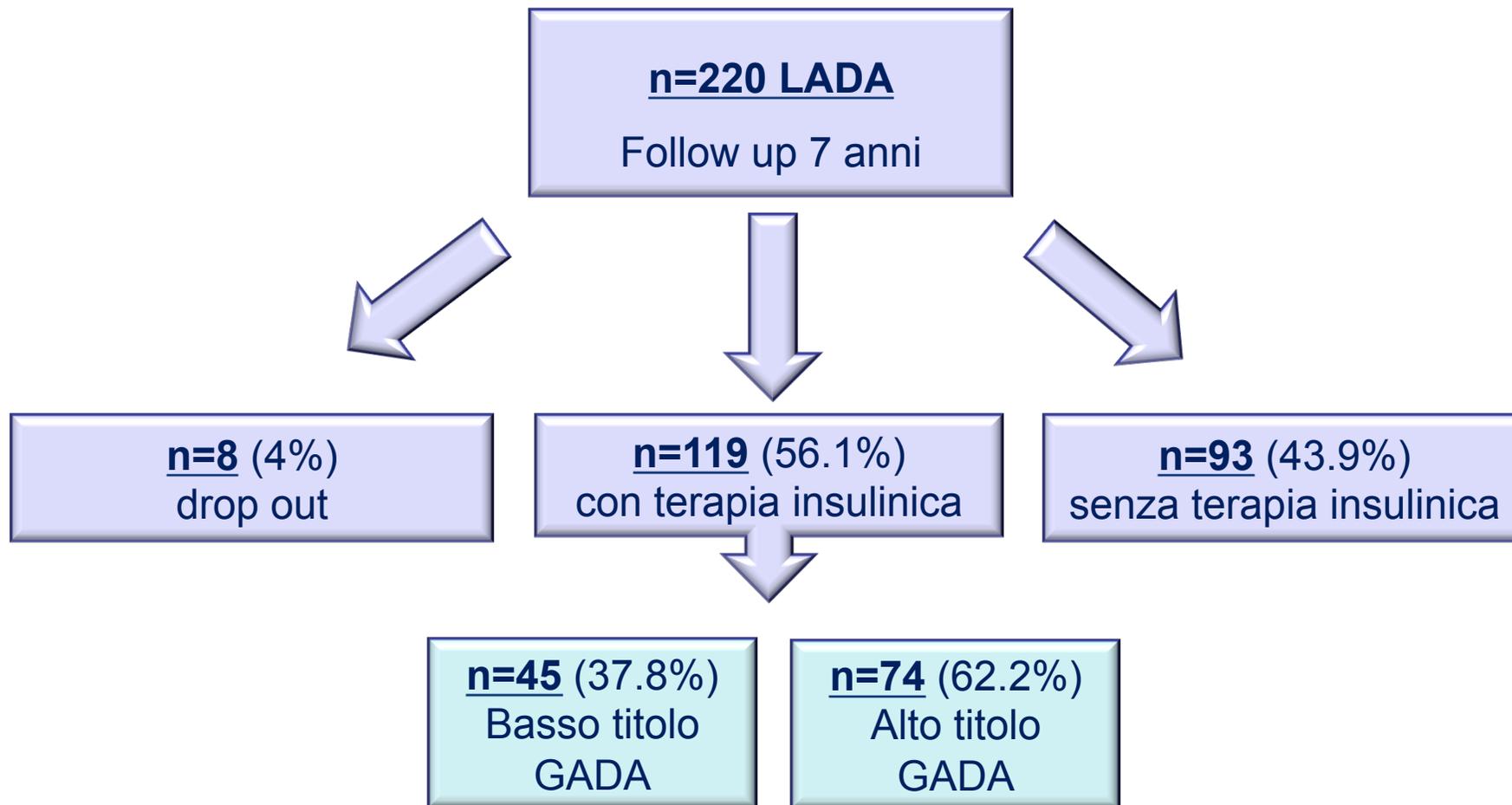
\*p for trend < 0.0001  
 °p for trend = 0.005  
 §p for trend = 0.0006

Caratteristiche cliniche e biochimiche nei seguenti gruppi di pazienti:  
**GADA<sup>+</sup>/IA-2<sub>(256-760)</sub><sup>-</sup>**, **GADA<sup>-</sup>/IA-2<sub>(256-760)</sub><sup>+</sup>** e **GADA<sup>-</sup>/IA2<sub>(256-760)</sub><sup>-</sup>**

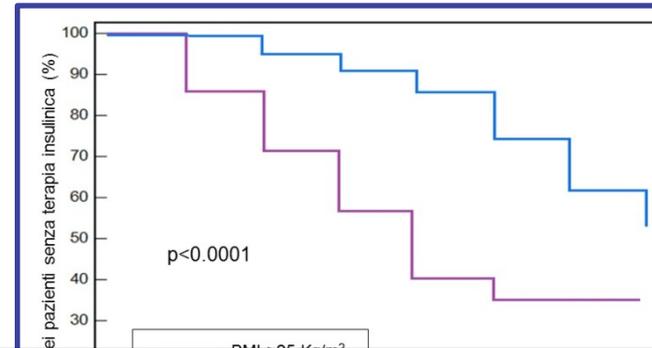
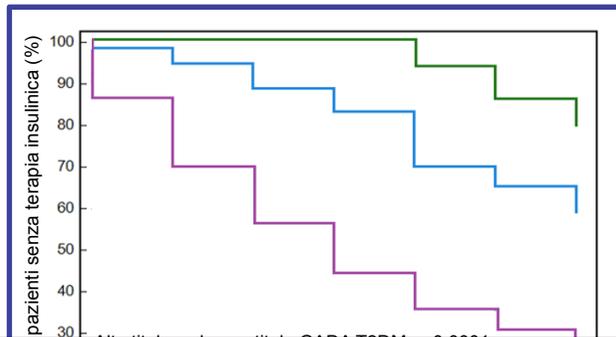
	1 <b>GADA<sup>+</sup>/</b> <b>IA2<sub>(256-760)</sub><sup>-</sup></b>	2 <b>GADA<sup>-</sup>/</b> <b>IA2<sub>(256-760)</sub><sup>+</sup></b>	3 <b>GADA<sup>-</sup>/</b> <b>IA2<sub>(256-760)</sub><sup>-</sup></b>	p (1 vs 2)	p (1 vs 3)	p (2 vs 3)
Età di insorgenza (anni)				0.97	0.2	0.32
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				<0.0001	<0.0001	0.3
Circonferenza vita (cm)				0.001	<0.0001	0.38
Glicemia a digiuno (mg/dl)*				0.14	0.21	0.19
HDL (mg/dl)				0.04	0.12	0.08
Trigliceridi (mg/dl)*				0.24	0.23	0.61
HbA1c (%)				0.50	0.12	0.64
TPO <sup>+</sup>				0.005	nc	nc

\* Dati trasformati in forma logaritmica

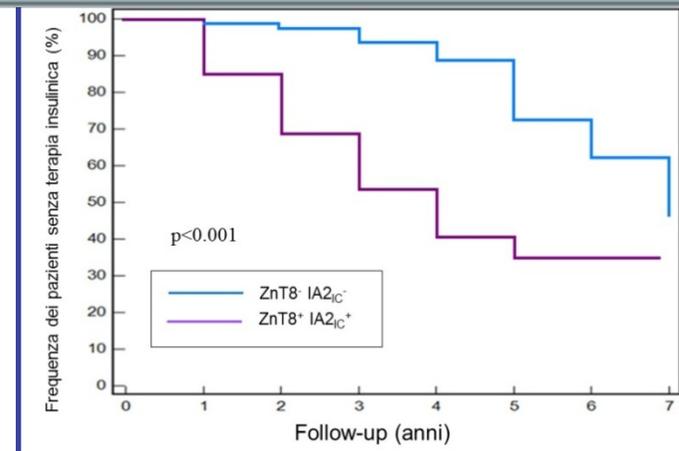
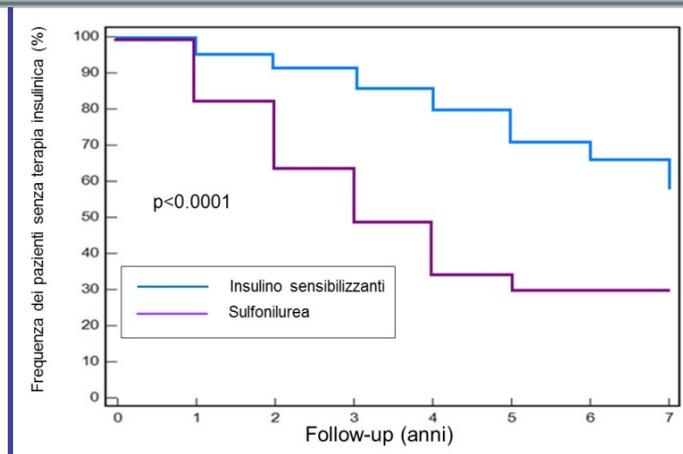
# Follow-up di 7 anni per valutare la progressione verso la terapia insulinica nei pazienti LADA



# Curve Kaplan-Meier sulla progressione verso la terapia insulinica dei pazienti LADA



La regressione logistica multivariata ha evidenziato che nei pazienti LADA l'elevato titolo GADA è il miglior predittore di terapia insulinica ( $p < 0.0001$ , OR = 6.95).



# Conclusioni

Questi studi hanno fornito un'ulteriore conferma dell'eterogeneità del diabete autoimmune dell'adulto: permettendo di identificare due sottogruppi di pazienti suddivisi in base al titolo GADA.

Le due popolazioni identificate in base al titolo GADA (alto e basso titolo) mostrano differenze nelle frequenze genetiche ed immunologiche rispettivamente simili al T1DM e al T2DM.

L'IA-2<sub>(256-760)</sub> sembra rappresentare un marcatore che identifica principalmente un fenotipo clinico simile a quello presente nei T2DM obesi.

L'identificazione dei pazienti con diabete autoimmune dell'adulto ad alto titolo GADA e la precoce somministrazione della terapia insulinica potrebbero aiutare a preservare la funzione beta-cellulare per un periodo di tempo più lungo.

# NIRAD INVESTIGATORS

**NORTHERN ITALY:** A Pontiroli (Milano). Maran A, Università (Padova); Taboga C, Ospedale Civile (Udine); Agliandolo A, Villa Scassi (Genova); Cattaneo A, Villa Scassi (Genova); Adda G Ospedale S Giuseppe (Milano); Di Lembo S, Ospedale S Giuseppe (Milano); Franzetti I, Ospedale di Circolo (Varese); De Giorgio L, Ospedale S. Andrea (La Spezia); Carro S, Ospedale S Andrea (La Spezia) ; Raffa M, USL1 (Sanremo); Cordera R, DISEM (Genova); Melga P, DISEM (Genova); Genovese S, Istituto Clinico Humanitas Rozzano (Milano); Sbriglia M S, Ospedale SS Annunziata Savigliano (Cuneo); Cazzalini C, Ospedale Maggiore (Crema); Gadaleta G, Presidio Ospedaliero Cittiglio (Varese); Turco A, Ospedale Carlo Poma di Asola (Cremona); Margotta A, Presidio Ospedaliero di Tradate (Varese); Manna R, Presidio Ospedaliero di Tradate (Varese); Mascetti P, Azienda Ospedaliera S Anna (Como); Quintana T, Azienda Ospedaliera S Anna (Como); Poli M, Ospedale S Biagio di Bovolone (Verona); Richini D, Ospedale di Vallecamonica (Brescia); Trovati M, Ospedale San Luigi di Orbassano (Torino); Fiori E, Ospedale San Luigi di Orbassano (Torino); Passaro A, Università (Ferrara); Zavaroni D, AUSL (Piacenza); Vasta M, ASL 2 (Urbino); Nannipieri M, Università (Pisa); Lunari R, Ospedale Maggiore (Parma); Anichini R, Presidio Ospedaliero (Pistoia); Galeone G, Ospedale di Pescia (Pistoia); Magiar AV, Ospedale di Pescia (Pistoia); Cannatà F, Ospedale S Maria della Croci (Ravenna); Mazzucca P, Ospedale degli Infermi (Rimini); Pascal G, Ospedale di Suzzara (Mantova) .

**CENTRAL ITALY:** Giansanti R, INRCA (Ancona); Bardini G, Università (Firenze); Arcangeli G, ASL 4 (Prato); Ianni L , ASL 4 (Prato); Ciccarone A, Ospedale di Cisanello (Pisa); Cicioni G, ASL 4 (Terni); Matteucci E, Azienda Ospedaliera (Pisa); Chiesi F, Azienda Ospedaliera (Pisa); De Luca A, Presidio Ospedaliero di Ortona (Chieti); Bracaccia M, Ospedale S Maria della Stella di Orvieto (Terni); Pistoni S, Ospedale S Maria della Stella di Orvieto (Terni); Cocco L, Ospedale C Cardarelli (Campobasso); Montani V, Ospedale di Atri (Teramo); Di Berardino P, Ospedale di Atri (Teramo); Santantonio G, Ospedale San Paolo di Civitavecchia (Roma); De Mattia G, Policlinico Umberto I (Roma); Mollica MR, Policlinico Umberto I (Roma); Meloncelli I, Ospedale San Benedetto del Tronto (Ascoli Piceno); Pozzilli P, Università Campus Bio-Medico (Roma); Tatti P, Ospedale di Marino (Roma); Contini V, Policlinico Umberto I (Roma); Papini E, Ospedale Regina Apostolorum Albano Laziale (Roma); Graziano F, Ospedale Regina Apostolorum Albano Laziale (Roma); Frontoni S, Università di Tor Vergata (Roma); Bracaglia D, Università di Tor Vergata (Roma); Giancaterini A, INRCA (Roma); Leotta S, Ospedale Sandro Pertini (Roma); Matteoli MC, Ospedale Bambin Gesù (Roma); Moriducci L, Ospedale S Camillo Forlanini (Roma); Lauro R, Università di Tor vergata (Roma); Federici M, Università di Tor vergata (Roma); Spallone V, Università di Tor Vergata (Roma)

# NIRAD INVESTIGATORS

**SOUTHERN ITALY:** Puccio L, Ospedale Civile (Catanzaro); Iovine C, Policlinico Federico II (Napoli); Capitano G, Azienda Sanitaria Locale 2 (Salerno); Vitale F, Ospedale San Carlo (Potenza); Grossi G, Azienda Sanitaria Locale 1 di Paola (Cosenza); Deverardinis F, Azienda Sanitaria Locale 1 di Paola (Cosenza); De Simone G, Ospedale di Portici (Napoli); Parillo M, Ospedale (Caserta); Romano R, Presidio Ospedaliero dell'Annunziata (Cosenza); De Cosmo S, Ospedale San Giovanni Rotondo (Foggia); Minenna A, Ospedale San Giovanni Rotondo (Foggia); Giorgino F, Università (Bari); La Viola L, Università (Bari); Gnasso A, Policlinico Mater Domini (Catanzaro); Fiaschi E, Policlinico Mater Domini (Catanzaro); Gentile S, Università (Napoli); Guarino G, Università (Napoli); Cignarelli M, Università (Foggia); Piemontese S, Università (Foggia)

**SICILY AND SARDINIA:** Pacifico A, Università (Sassari); Gigante A, Ospedale di Sorgono (Nuoro); Cicalò A, Ospedale S Francesco (Nuoro); Songini M, Ospedale Brotzu S Michele (Cagliari); Spanu P, Ospedale Brotzu S Michele (Cagliari); Giordano C, Università (Palermo); Purrello F, Ospedale Garibaldi (Catania); Arpi ML, Ospedale Garibaldi (Catania); Di Mauro M, Ospedale Garibaldi (Catania); Papalia G, Ospedale Garibaldi (Catania); Pata P, Ospedale Piemonte (Messina); Basciano F P, Ospedale Sant'Antonio Abate Erice (Trapani); Lo Presti A, Ospedale S Biagio Marsala (Trapani); Scarpetta AM, Ospedale S Biagio Marsala (Trapani); Borzì V, Ospedale Vittorio Emanuele II (Catania); Cucinotta D, Policlinico Universitario G Martino (Messina); Di Benedetto A, Policlinico Universitario G Martino (Messina); Garofano MR, Ospedale Cannizzaro Aci Castello (Catania); Scorsone A, Ospedale (Palermo); Gianni E, Ospedale MP Arezzo (Ragusa); Burrafato S, Ospedale MP Arezzo (Ragusa)

**This article is dedicated to the memory of Professor Umberto Di Mario, who greatly contributed to the design and implementation of the study**

**Steering Committee** Raffaella Buzzetti (chair), Umberto Di Mario (chair until February 2004), Emanuele Bosi, Gianfranco Bottazzo, Efisio Cossu, Domenico Cucinotta, Francesco Dotta, Alberto Falorni, Aldo Galluzzo, Stefano Genovese, Andrea Giaccari, Riccardo Giorgino, Mario Maioli, Paolo Pozzilli, Francesco Purrello, and Marco Songini.

**Fo.Ri.SID Advisor** Riccardo Vigneri. Paola Fioretto

**Executive Committee** Sergio Di Pietro (chair), Salvatore Caputo, Dario Pitocco, Simona Frontoni, Mattia Locatelli, Concetta Suraci, and Natalia Visalli.

**Laboratories** Autoantibodies: Milan, San Raffaele: Emanuele Bosi and Elena Bazzigaluppi; Perugia Università: Alberto Falorni; Rome, La Sapienza Università: Francesco Dotta and Claudio Tiberti; Bambino Gesù: Gian Franco Bottazzo; Palermo Università: Aldo Galluzzo and Carla Giordano; Cagliari Università: Efisio Cossu; Sassari Università: Mario Maioli. Genetics: Rome, La Sapienza Università Raffaella Buzzetti and Antonio Petrone.

**Acknowledgments** This study is sponsored by the Foundation for the Research of Società Italiana di Diabetologia (Fo.Ri.SID) on the basis of an unconditioned research grant from Novo Nordisk, Italy. The authors are indebted to the past President of Fo.Ri.SID, Professor Riccardo Giorgino, and the present advisor of the study, Professor Riccardo Vigneri, for their valuable and continuous support.