

Capítulo 11

DIABETES AUTOIMUNE LATENTE EM ADULTOS (LADA)

ANA LAURA ANTUNES¹
DANIEL MARCHI KIELING ²
ENZO PARMIGIANI PROVIN¹
GABRIELLA SITYÁ MOOJEN DA SILVEIRA³
GUSTAVO GALERA PAGNUSSATT¹
IZADORA LUIZA KUNZLER¹
JÚLIA SPULDARO RABUSKE¹
LUÍS EDUARDO CASANOVA¹
MARIANA GATTI ALTAFINI¹
NATÁLIA PALUDO MILESI¹
PÉRSIO RAMON STOBBE⁴

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).

2. Discente – Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

3. Discente - Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)

4. Docente – Faculdade de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF)

Palavras-Chave: LADA; Insulina; Diabete.



INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellittus (DM) é uma das doenças metabólicas crônicas mais comum em todo o mundo e está entre as 10 principais causas de morte em adultos (COSTA *et al.*, 2022). O Brasil ocupa a 4ª posição entre os 10 países com o maior número de diabéticos, com 12,5 milhões de brasileiros portadores da doença (BRASIL, 2019). Diante desse cenário, saber diagnosticar e manejar corretamente essa patologia é uma habilidade imprescindível na prática médica.

Diversas são as manifestações clínicas da diabetes, a qual é reconhecida, principalmente, pela hiperglicemia decorrente da secreção deficiente de insulina nas células beta, da resistência periférica à ação da insulina ou de ambos os fatores. O fenótipo clássico da diabetes tipo 1 é caracterizado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, o que leva à deficiência absoluta de insulina. Já o tipo 2 é definido pela resistência periférica à insulina, sendo mais comum em adultos, além de estar relacionado com o grau de obesidade do paciente (VILAR, 2013).

Além dessa dualidade clássica, existe ainda uma parcela de pacientes que possuem características tanto da DM1 como da DM2, esse subgrupo é portador de LADA - uma forma latente e progressiva de diabetes autoimune em adultos (BUZZETTI *et al.*, 2020). Esse componente híbrido da LADA dificulta o seu correto diagnóstico. Dessa forma, muitos pacientes são diagnosticados e tratados erroneamente, o que potencializa os riscos de desenvolvimento das complicações do diabetes (MADDALONI *et al.*, 2020).

O objetivo desse estudo, portanto, foi descrever a diabetes autoimune latente em adultos (LADA), de forma a explorar seus dados

epidemiológicos, sua fisiopatologia, suas manifestações clínicas, bem como o diagnóstico e o tratamento correto da doença.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa bibliográfica realizada no período de julho a agosto de 2023, por meio de pesquisas realizadas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Portal Capes e UpToDate. Utilizou-se como descritores os termos: “LADA”, “diabete latente autoimune em adultos”, “diabetes” nos idiomas português e inglês. Como critério de inclusão, foram utilizados artigos que abordassem a temática proposta e estivessem disponíveis de forma online na íntegra, além de terem sido publicados a partir de 1990. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados ou disponibilizados apenas na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção, os resultados foram apresentados por tabelas e de forma descritiva, divididos em categorias: epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

Epidemiologia

A diabetes autoimune latente do adulto é uma doença bastante heterogênea podendo apresentar manifestações clínicas comuns tanto à diabetes mellitus tipo 1 quanto à tipo 2 e que corresponde a 2-12% dos pacientes que passaram a manifestar a clínica da diabetes mellitus na fase adulta (POZZILLI & PIERALICE, 2018). Esse fato contribui para frequentes confusões diagnósticas que podem levar a maior risco de complicações e mortalidade, além de contribuir para uma subestimativa da real prevalência de casos (BUZZETTI *et al.*, 2020).

O perfil dos pacientes e de pessoas com maior risco de desenvolvimento da LADA incluem, no geral, pessoas com quadro de hiperglicemia (glicose de jejum maior ou igual a 270 mg/dl e HbA1c de 10% ou mais), perda de peso - apesar da normalidade dietética -, baixo peso ao nascimento, histórico pessoal e/ou familiar de doenças autoimunes, hábitos de tabagismo, alcoolismo e consumo de bebidas adoçadas e índice de massa corporal normal ou baixo, normalmente menor do que 25 kg/m² (RAJKUMAR & LEVINE, 2023).

Sua heterogeneidade não se restringe apenas aos sintomas e sinais clínicos, como também abrange sua distribuição entre os diferentes grupos étnicos e localizações geográficas. O estudo multicêntrico europeu “In Action LADA”, que trabalhou com uma amostra de mais de 6 mil pacientes com diabetes mellitus de início na fase adulta, constatou que 9,7% dos diagnosticados com DM2, na realidade, se enquadrariam mais apropriadamente no diagnóstico para LADA, devido à presença de autoanticorpos relativos à diabetes mellitus autoimune. Similarmente o “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” chegou ao resultado de positividade para os mesmos anticorpos em 12% dos pacientes com DM2. Na China, onde é estimado que 6 milhões de pessoas tenham LADA, esses valores correspondem a 5,9% dos diabéticos tipo 2, e na Coreia essa porcentagem fica entre 4,4 e 5,3%. Dados em países de baixa renda ainda são muito escassos, mas há a observação de uma menor prevalência da LADA nas populações afro-americanas, hispânicas e árabes (POZZILLI & PIERALICE, 2018).

Além disso, a maioria dos pacientes com LADA são positivos para um único tipo de autoanticorpo relacionado a diabetes autoimune, sendo o anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GADA) o predominante, no entanto, o tipo de

autoanticorpo pode variar de acordo com os diferentes grupos populacionais, o que faz com que a medição de mais de um marcador seja aspecto fundamental para evitar o erro diagnóstico e a subestimativa dos casos de LADA (RAJKUMAR & LEVINE, 2023).

É notória a importância e a necessidade de um melhor e mais abrangente rastreamento da doença, principalmente entre os países de baixa renda, que os estudos já em andamento não têm alcance. Assim, pode-se ter melhor noção da prevalência da LADA e de suas características predominantes a fim de determinar abordagens individualizadas e mais efetivas para cada variação de caso (POZZILLI & PIERALICE, 2018).

Fisiopatologia

De maneira similar ao diabetes tipo 1, pacientes com LADA exibem autoanticorpos, o que indica uma patogênese autoimune. No entanto, o processo autoimune parece ser mais leve, e a perda das células beta ocorre mais lentamente (BUZZETTI *et al.*, 2020). Essa afirmação é evidenciada pelo fato de que os pacientes com LADA apresentam níveis mais elevados de peptídeo C como indicador de secreção de insulina. Por outro lado, em comparação com pacientes com diabetes tipo 2, aqueles com LADA têm uma secreção de insulina menor e progridem para dependência insulínica de forma mais rápida (CARLSSON *et al.*, 2007). Dados do estudo prospectivo HUNT mostram que 64% dos pacientes com LADA foram positivos para anti-GAD (anti descarboxilase do ácido glutâmico) vários anos antes do diagnóstico (SØRGJERD *et al.*, 2012). Assim, pacientes com LADA tendem a ser primeiramente positivos para esses autoanticorpos.

No estudo multicêntrico europeu Action LADA, 90% dos pacientes positivos para autoanticorpos foram também positivos para

GADA. Além disso, múltiplos anticorpos foram encontrados em 24% dos pacientes com anticorpos positivos no estudo *Action LADA* (HAWA *et al.*, 2013) e em 10% dos pacientes com LADA no estudo norueguês HUNT (SØRGJERD *et al.*, 2012).

Portanto, isso indica que, pelo menos para fins de pesquisa, é suficiente medir GADA para distinguir LADA do diabetes tipo 2. O nível de GADA está inversamente relacionado aos níveis de peptídeo C como marcador de secreção de insulina (RADTKE *et al.*, 2009) e, portanto, GADA pode servir como indicador não apenas da presença de atividade autoimune, mas também, em certa medida, da magnitude dessa atividade.

O fato de que pacientes com LADA têm uma produção de insulina maior do que pacientes com diabetes tipo 1 no momento do diagnóstico indica que outros mecanismos, além da destruição autoimune das células beta, podem desempenhar um papel na patogênese da LADA, principalmente quando falamos em fatores genéticos (CARLSSON *et al.*, 2007).

No diabetes tipo 1, a influência genética mais forte é conferida por genes no complexo HLA (Antígeno Leucocitário Humano), responsáveis por aproximadamente 50% da suscetibilidade genética (NOBLE *et al.*, 1996). Também se observou correlação genética associada ao diabetes tipo 2 (COUSMINER *et al.*, 2018).

De maneira similar ao diabetes tipo 1, LADA está intimamente relacionado aos genes no complexo HLA (DESAI *et al.*, 2007). Ou seja, os genes HLA codificam o complexo de histocompatibilidade principal (MHC), que regula o sistema imunológico. Assim, essas descobertas apontam fortemente para um envol-

vimento do sistema imunológico na patogênese do LADA.

Recentemente, o primeiro estudo de GWAS (*Genome-Wide Association Study*) sobre LADA foi publicado, incluindo dados combinados de 2634 pacientes (COUSMINER *et al.*, 2018). Este estudo confirma que a base genética do LADA se assemelha principalmente à do diabetes tipo 1, mas também inclui variantes genéticas associadas ao diabetes tipo 2, sendo importante notar que o risco adicional de LADA conferido pelos genótipos HLA é muito mais forte do que o risco observado para variantes genéticas associadas ao diabetes tipo 2.

Além disso, um estudo recente sobre histórico familiar de diabetes indicou que o risco de LADA é aumentado seis vezes em indivíduos com histórico familiar de diabetes tipo 1, em comparação com um aumento de duas vezes em indivíduos com histórico familiar de diabetes tipo 2 (HJORT *et al.*, 2017).

Dessa maneira, concluímos que a diabetes tipo LADA tem forte fator autoimune, relacionada principalmente aos autoanticorpos GADA, sendo necessário dosá-los, a fim de realizar diagnóstico diferencial de diabetes tipo 2 no paciente adulto. Observamos também que possui forte fator genético, estando principalmente associado aos genes do complexo HLA, que controlam nosso sistema imune, estando essa, ao menos do ponto de vista genético, mais próximo do diabetes do tipo 1. Assim, torna-se importante conhecer a fisiopatologia da doença, a fim de compreendermos o perfil do paciente, os exames diagnósticos e favorecer a melhor decisão terapêutica para o paciente.

Manifestações clínicas

O diabetes autoimune latente em adultos (LADA) foi identificado há mais de 35 anos (TYKHONOVA *et al.*, 2021) e, apesar disso,

ainda existem critérios que permanecem controversos. É uma condição heterogênea que apresenta manifestações, tanto clínicas quanto laboratoriais, comuns ao diabetes tipo 1 (DM1) e ao diabetes tipo 2 (DM2) (COSTA *et al.*, 2022). Por isso, tendo em vista as semelhanças, é necessário determinar, criteriosamente, quais as manifestações clínicas mais comuns aos pacientes com LADA, a fim de que o diagnóstico correto possa ocorrer de maneira mais precoce.

Inicialmente, é importante ressaltar que os achados clínicos do LADA são atípicos, diferentemente do DM1, que possui manifestações clássicas como a cetoacidose, poliúria, polidipsia e polifagia por conta da rápida perda de capacidade de secreção de insulina. Entretanto, no LADA essa perda é menos pronunciada, levando a sintomas menos graves e com evolução lenta. Dessa forma, os portadores de LADA não possuem nem o quadro clássico do DM1 nem níveis muito baixos de peptídeo C (PIERALICE & POZZILLI, 2018).

Além disso, o lento desenvolvimento dos sintomas clínicos no início da doença, a ausência de crise hiperglicêmica e a possibilidade de compensação com dieta e anti hiperglicemiantes orais durante algum tempo determinam a semelhança do LADA com o DM2 (TYKHONOVA *et al.*, 2021). Desse modo, frequentemente, muitos pacientes realizam consultas nos serviços de atenção primária e uma proporção significativa deles recebe diagnóstico incorreto de DM2 (VICH-PÉREZ *et al.*, 2023).

Por conta disso, é importante ressaltar algumas diferenças nas manifestações clínicas entre o LADA e o DM2, mesmo estas sendo muito sutis. Nos pacientes com LADA é muito difícil encontrar sinais clínicos de resistência à insulina, comuns no DM2, como acantose nigricans (distúrbio cutâneo que leva à

escurecimento das dobras da pele) ou acrocórdons (apêndices cutâneos pedunculados). Além disso, os pacientes com LADA dificilmente são obesos, característica comumente encontrada em pacientes com DM2 (PIERALICE & POZZILLI, 2018).

No entanto, apesar de na rotina da prática clínica não ser recomendada a investigação de autoimunidade com dosagem de anticorpos (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019.), é necessário analisar tais medidas. A fim de reduzir o tempo entre o diagnóstico e a conduta correta, evitando desperdícios de tratamentos para a patologia errada, torna-se necessário a aplicação da dosagem de anticorpos logo nas primeiras queixas. Desse modo, o controle ideal da doença será garantido de forma mais breve, beneficiando a saúde do paciente.

Por isso, faz-se de extrema relevância a aplicação de escores clínicos que tornem o diagnóstico de LADA mais provável, identificando os pacientes para os quais é custo efetivo solicitar anticorpos. Assim, em meados de 2006, Furlanos e cols. estabeleceram uma ferramenta clínica para identificar sinais de alto risco ao LADA. Então, foram estabelecidos cinco critérios, sendo que a presença de dois ou mais desses diagnosticam nove em cada dez pacientes com LADA. Dentre os critérios observados estavam a idade de diagnóstico de diabetes mellitus sendo menor que 50 anos, índice de massa corporal (IMC) inferior a 25 kg/m², sintomas de hiperglicemia, história pessoal de doença autoimune ligada ao HLA DR3/DQ2 ou DR4/DQ8 e história familiar de doença autoimune ligada ao HLA DR3/DQ2 ou DR4/DQ8 (VICH-PÉREZ *et al.*, 2023).

No entanto, recentemente, foi estabelecido pela Sociedade de Imunologia da Diabetes (IDS) três critérios fundamentais na observação do paciente com possível diagnóstico de LADA, os quais serão citados adiante em nossa revisão.

Além de tais critérios, é importante reconhecer e diferenciar clinicamente os tipos de diabetes existentes. Por isso, com base nos artigos expostos foi possível analisar a prevalência de determinados sinais clínicos obtidos com

a anamnese, em conjunto aos exames laboratoriais, que nos permitem maior clareza na diferenciação dos tipos de diabetes. Os quais foram sintetizados na **Tabela 11.1**

Tabela 11.1 Tabela da diferença entre as manifestações clínicas do DM1, DM2 e LADA

Características	DM1	DM2	LADA
Idade de início	Crianças	Adultos	> 30 anos
Autoanticorpos pancreáticos	Positivo	Negativo	Positivo
Necessidade de insulina	No momento do diagnóstico	Ausente os anos após o diagnóstico	> 6 meses depois do diagnóstico
Síndrome metabólica	Incomum	Frequentemente presentes	Incomum
IMC	Dado não mensurado em estudos	> 30 Kg/m ²	< 25 kg/m ²
Histórico familiar	Presente ou ausente	Frequentemente presente	Presente ou ausente
Histórico de doença autoimune	Frequentemente presente	Ausente	Frequentemente presente

Fonte: Elaborada pelos autores com base em COSTA *et al.*, 2022.

Concomitantemente, devido ao diagnóstico tardio na grande maioria dos casos, torna-se comum a existência de complicações nos indivíduos com LADA. Apesar da baixa relevância diante das complicações entre os pacientes com LADA e DM2, é necessário salientar que a ocorrência de retinopatia e nefropatia foram notavelmente predominantes em pessoas com LADA. Além disso, o diagnóstico de LADA está frequentemente relacionado à hipertensão e HIV positivo (MANISHA *et al.*, 2022).

Ademais, haja vista a possibilidade da influência de fatores externos, em conjunto a genética, para ocorrência da LADA, é importante salientar os fatores de risco para a LADA. Dentre os principais está o consumo de bebidas alcoólicas, que é comum em cerca da metade dos indivíduos. O uso de cigarro (15%) e o histórico familiar de diabetes (12.5%), também são relevantes, porém, os dados apontam que esses representam maior risco aos pacientes com DM2 (MANISHA *et al.*, 2022).

Diagnóstico

Exames laboratoriais são utilizados para aferir a glicemia sérica, e, assim, são utilizados para a confirmação diagnóstica de DM. Em pacientes assintomáticos – sem apresentação de poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e prostração – é recomendado diagnosticar DM se: (1) a glicemia plasmática de jejum for maior ou igual a 126 mg/dl, (2) a glicemia duas horas após ingestão de 75 g de glicose for igual ou superior a 200 mg/dl, (3) a hemoglobina glicada (HbA1c) for maior ou igual a 6,5%. No entanto, é necessário no mínimo dois exames alterados, no caso de apenas um estar enquadrado nos critérios diagnósticos, recomenda-se a repetição do exame. Já nos pacientes sintomáticos, recomenda-se a realização do diagnóstico se uma aferição ao acaso da glicemia (sem jejum) for igual ou superior a 200 mg/dl (VILAR, 2013).

A LADA é considerada um tipo híbrido de diabetes, uma vez que possui características do DM1 e do DM2 sobrepostas (BUZZETI *et al.*, 2020). Na ocasião do diagnóstico de diabetes,

os pacientes que possuem LADA não necessitam de insulino-terapia imediatamente, assim como os indivíduos diabéticos tipo 2. Porém, a evolução natural da LADA faz com que esses indivíduos necessitem repor insulina com o decorrer do tempo (POZZILLI & DI MARIO, 2001). Em outras palavras, pacientes com LADA compartilham resistência à insulina com pacientes diabéticos tipo 2, mas exibem um defeito mais significativo na capacidade de células beta produtoras de insulina, evoluindo mais rápido em comparação com os diabéticos tipo 2 e mais lentamente que os diabéticos tipo 1 (BUZZETI *et al.*, 2020).

Considerando todos esses fatores, a confirmação diagnóstica de LADA é baseada em três parâmetros principais: (1) a idade do paciente com LADA é geralmente maior do que a dos pacientes com DM1 no momento do diagnóstico (LADA: idade do diagnóstico > 30 anos); (2) presença de autoanticorpos relacionados ao diabetes, principalmente, anti descarboxilase do ácido glutâmico (anti GAD/GADA); e (3) ausência de insulino dependência por pelo menos seis meses após o diagnóstico (BUZZETI *et al.*, 2020).

Recomenda-se que jovens adultos diagnosticados com diabetes, com anticorpos relacionados positivos, mas que não necessitam de insulino-terapia até seis meses após o diagnóstico sejam classificados como portadores de LADA (COSTA *et al.*, 2022). Há apontamentos a respeito da idade ao diagnóstico, uma vez que apesar de ser mais comum após os 30 anos, também pode ocorrer em adultos mais jovens e em crianças.

A identificação de autoanticorpos relacionados ao metabolismo da insulina, independentemente do tipo, indica autoimunidade para a diabetes. Esses anticorpos atuam em diferentes locais, mas sempre relacionados com a diminu-

ição da ação de insulina: autoanticorpos citoplasmáticos anti-ilhotas (ICA); autoanticorpos anti-insulina (IAA); autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD); autoanticorpos GAD65; e anticorpos anti-tirosina fosfatase (IA-2) são os principais exemplos. A dosagem sérica de autoanticorpos é importante para a confirmação diagnóstica do tipo de diabetes mellitus, em especial para pacientes adultos que possuem LADA, os quais podem ser erroneamente diagnosticados como DM2, devido aos sintomas da LADA serem menos agudizados que os do DM1 (POZZILLI & DI MARIO, 2001).

A presença de autoanticorpos dos tipos GAD, ICA e IA possibilita distinguir o DM1 de início agudo da LADA. Enquanto GAD e ICA indicam uma progressão lenta da doença presentes na LADA; autoanticorpos IA2 (anti-tirosina fosfatase) estão presentes no diagnóstico do DM1, uma vez que indicam um fenótipo clínico de início agudo. Desse modo, no diagnóstico de LADA é mais comum encontrar soropositividade para um anticorpo, em geral ICA ou GAD, os quais são preditores de dependência insulínica. Dados do *Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostraram que a maioria dos pacientes entre 35 e 45 anos que, concomitantemente, testaram positivo para a presença de autoanticorpos GAD e ICA, progredem de forma rápida para a dependência insulínica (POZZILLI & DI MARIO, 2001). Além disso, relaciona-se a maior titulação de GADA à progressão mais rápida da doença, com falência precoce das células beta, em especial quando identificados múltiplos autoanticorpos. Por outro lado, pacientes com baixos títulos de GADA apresentam progressão mais lenta para a necessidade de insulina exógena, assemelhando-se ao subgrupo do DM2 (CAL SOLARI *et al.*, 2008).

O diagnóstico correto e preciso de LADA é fundamental para o manejo adequado da doença. A partir do diagnóstico é estabelecido o plano terapêutico, seja com drogas hipoglicemiantes ou com insulina, de acordo com a detecção de peptídeo C, o qual indica a quantidade de insulina endógena produzida. Dessa forma, o peptídeo C pode ser utilizado durante o acompanhamento de pacientes com LADA com o intuito de analisar a progressão da doença (BUZZETTI *et al.*, 2020).

Por fim, a realização da dosagem de autoanticorpos não é sempre factível devido ao alto custo do exame e dos empecilhos na interpretação dos resultados, se feita de forma indiscriminada. Por conta disso, ainda é controversa a estratégia mais adequada para identificar pacientes diabéticos com risco aumentado para LADA e com necessidade de testagem de autoanticorpos associados à doença para definição diagnóstica. Para tanto, alguns autores sugerem que a associação de escalas de risco por parâmetros clínicos à dosagem de peptídeo-C possa ser mais custo-efetiva, devendo, portanto, ser considerada em detrimento da realização de testes de rastreio em todos os pacientes diabéticos recém diagnosticados com diabetes mellitus (PIERALICE & POZZILLI, 2018).

Tratamento

A progressão da doença e a resposta medicamentosa dos pacientes com LADA estão intimamente relacionadas ao nível de autoimunidade das ilhotas pancreáticas, por esse motivo, é de grande importância explorar a patogênese do LADA para correto controle da doença e tratamento. Sendo assim, como citado anteriormente, o diagnóstico precoce é fundamental para iniciar o tratamento e prevenir complicações dessa patologia (HU *et al.*, 2022).

Dessa maneira, assim que for feito o diagnóstico de LADA, é imperativo o emprego de

terapias não farmacológicas, incluindo uma dieta com contagem de carboidratos e de calorias, exercícios e precauções para prevenir complicações semelhantes às empregadas em pacientes com DM1 e DM2 (RAJKUMAR & LEVINE, 2023).

Ainda, considerando a grande heterogeneidade em como a doença é tratada e sua variabilidade genética, que influencia na taxa de destruição das células betas e nos diferentes graus de resistência à insulina, percebe-se uma grande dificuldade na determinação de um tratamento padronizado. Por isso, na maioria das vezes, é feita uma terapia personalizada que varia de médico para médico e depende do quadro clínico do paciente (POZZILLI & PIERALICE, 2018).

Desse modo, até o momento, não se tem conhecimento de diretrizes específicas para o tratamento de indivíduos portadores de LADA e, nesse sentido, os objetivos do tratamento consistem em obter um bom controle glicêmico, prevenir as complicações da doença e evitar a disfunção e perda das células betas pancreáticas. Assim, as terapias que preservam a função das células beta são prioridade, pois atrasar a perda de função dessas células está associada a um bom prognóstico, considerando que isso possibilita inicialmente uma menor dependência insulínica para o paciente (LIU *et al.*, 2020).

Por isso, visando avaliar as classes farmacológicas disponíveis atualmente para o tratamento do controle glicêmico e manutenção das atividades das células betas funcionais em pacientes com LADA, apresentaremos uma revisão das terapias farmacológicas e imunológicas que possuem estudos para o tratamento dessa patologia.

1. Sensibilizadores de insulina

Os fármacos sensibilizadores da insulina representam uma classe relevante no tratamento

da diabetes mellitus. Entre esses fármacos, destacam-se as biguanidas e as tiazolidinedionas, exemplificadas pela rosiglitazona e pioglitazona. Essas substâncias atuam de maneira a aumentar e sensibilizar a ação da insulina em diferentes tecidos, como o fígado, músculos e adipócitos, ao mesmo tempo que reduzem a resistência periférica à insulina, fator crucial na patogênese da diabetes.

As biguanidas, como a metformina, tem como um de seus mecanismos de ação a ativação indireta da enzima AMP-quinase (AMPK). Essa ativação induz um aumento na captação de glicose através do incremento da expressão do transportador de glicose GLUT4 nas membranas celulares, especialmente nos músculos esqueléticos. Ainda, a AMPK inibe a produção de glicose pelo fígado e estimula o uso da glicose para a síntese de energia dentro das células (SOUZA *et al.*, 2021).

As tiazolidinedionas (TZDs), também conhecidas como glitazonas, são medicamentos antidiabéticos que estimulam o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma γ (PPAR- γ). A ativação do PPAR- γ pelas tiazolidinedionas culminam na produção de pequenos adipócitos sensíveis à insulina ao mesmo tempo em que estimulam a apoptose de adipócitos viscerais. Dessa maneira, esse mecanismo aumenta a sensibilidade dos adipócitos à insulina resultando em um maior acúmulo de lipídios e uma menor liberação de ácidos graxos no organismo. Ademais, a ação das tiazolidinedionas também influenciam na diminuição da secreção do Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e Interleucina 6 (IL-6), que cursam com o agravamento do quadro de resistência à insulina (SOUZA *et al.*, 2021).

Em um panorama geral, essas medicações auxiliam no tratamento da diabetes reduzindo a produção de glicose hepática, aumentando a

captação de glicose nos músculos e inibindo a lipólise. Além disso, elas também aumentam o número e a afinidade dos receptores de insulina em células musculares e do tecido adiposo, culminando em uma diminuição do nível sérico de glicemia. No entanto, no contexto de uso para o tratamento da LADA, o uso das classes de medicamentos sensibilizadores de insulina ainda requer mais evidências (BUZZETTI *et al.*, 2020).

Muitos pacientes com LADA, que ainda não chegaram ao estágio de dependência de insulina, frequentemente utilizam a metformina para controlar seus níveis de glicose sanguínea, em parte devido a um erro de diagnóstico e tratamento inadequado, bem como pela eficácia hipoglicemiante da medicação. E, embora haja pouca evidência específica para o uso da metformina em LADA, não existem dados que sejam contrários ao seu uso. A metformina pode melhorar a sensibilidade à insulina e trazer benefícios potenciais, como a redução do peso, dos níveis de colesterol LDL e do risco de progressão da aterosclerose (BUZZETTI *et al.*, 2020). Porém, de acordo com o estudo revisioanal de Wenfeng Yin (2022), a metformina não demonstrou capacidade de retardar ou interromper a deterioração progressiva da função das células β em pacientes jovens com intolerância à glicose ou em portadores de diabetes tipo 2 recentemente diagnosticada. Já para pacientes com LADA, essa questão ainda não está clara e requer mais investigação (YIN *et al.*, 2022).

Por outro lado, ainda conforme os estudos de Wenfeng Yin, as tiazolidinedionas são sensibilizadores de insulina mais potentes e que demonstraram atividade anti-inflamatória nas células β , o que pode resultar em maior sobrevivência dessas células durante o estágio não dependente de insulina da LADA. No entanto, apontou-se importante aparecimento de efeitos colaterais,

especialmente cardiovasculares, associados à Rosiglitazona, medicação da classe das tiazolidinedionas, o que sugere uma limitação dos usos de TZDs em pacientes com LADA.

Em conclusão, os fármacos sensibilizadores de insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas, representam uma importante classe de medicamentos no tratamento da diabetes mellitus. No contexto da LADA, o uso dessas medicações ainda requer evidências adicionais para apoiar sua eficácia.

2. Sulfoniluréia

As sulfoniluréias (SU) são os medicamentos mais antigos e ainda amplamente prescritos para o tratamento do DM 2. Sua principal ação ocorre nas células beta localizadas nas ilhotas pancreáticas, onde atuam aumentando a secreção de insulina e reduzindo os níveis de glucagon no sangue através da inibição dos Canais de Potássio ATP-dependentes (ARAÚJO *et al.*, 2000).

Segundo Lopes (2012), cerca de 25% dos indivíduos com DM-2 respondem satisfatoriamente ao tratamento com esses fármacos, enquanto os outros 75% tratados com sulfoniluréias não alcançam o efeito desejado e precisam adicionar um segundo agente oral ao tratamento. Além disso, é importante destacar que a redução da glicemia causada por esses fármacos ocorre principalmente pelo estímulo da secreção de insulina pelo pâncreas. Portanto, para que sejam eficazes, é necessário que as células betas pancreáticas estejam funcionando adequadamente (LOPES *et al.*, 2012).

Assim, para tratamento da LADA, diferentes pesquisas e abordagens não recomendam as sulfoniluréias como terapia de primeira linha adequada para essa doença devido ao risco de falha das células beta e de progressão mais rápida para dependência insulínica (MANISHA *et al.*, 2022).

3. Inibidores do Co transportador de sódio-glicose 2

Os inibidores do Co transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2is), como a canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, são medicamentos que agem inibindo a reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal dos rins, levando a uma maior eliminação de glicose na urina e, conseqüentemente, redução dos níveis glicêmicos.

Embora atualmente essa classe seja amplamente mais utilizada no tratamento da DM2, estudos recentes, incluindo o de Wenfeng Yin *et al.* (2022), demonstraram que os SGLT2is também têm ação redutora nos níveis de HbA1c em indivíduos com diabetes tipo 1, recebendo recentemente aprovação da União Europeia para uso em pacientes adultos com DM1 e obesidade. Além disso, mesmo em indivíduos sem diabetes, os SGLT2is têm sido associados a benefícios cardiorrenais (YIN *et al.*, 2022).

Logo, ainda que não haja estudos específicos com SGLT2is em pacientes com LADA, alguns ensaios clínicos em pacientes com DM1 confirmaram a eficácia e segurança da adição desses inibidores aos regimes de insulina existentes, sugerindo então a possibilidade de estender esses benefícios para pacientes com diagnóstico de LADA (BUZZETTI *et al.*, 2020).

Entretanto, é importante destacar que, de acordo com o trabalho de Buzzetti (2020), o tratamento com SGLT2is apresenta um risco aumentado de cetoacidose, especialmente em pacientes com índice de massa corporal (IMC) inferior a 27 kg/m², com baixos ou médios níveis de peptídeo C e que ainda não fazem uso de insulina. Esse fato é de grande relevância para pacientes com LADA, uma vez que eles têm maior probabilidade de desenvolver deficiência de insulina.

4. Terapia baseada em Incretinas

As incretinas, como GIP e GLP-1, são peptídeos hormonais produzidos pelo intestino que desempenham um papel importante na regulação da secreção de insulina e somatostatina. De um modo geral, esses hormônios estimulam a proliferação de células beta, retardam o esvaziamento gástrico, promovem um aumento da sensação de saciedade e realizam a supressão do glucagon (FRIAS & EDELMAN, 2007). Devido a esses efeitos benéficos observados, diversos fármacos para o tratamento da diabetes foram desenvolvidos, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), enzima responsável pela inativação do GLP-1, e os próprios agonistas injetáveis de GLP-1 (CAMPBELL & DRUCKER 2013).

Conforme Frias e Edelman (2007), que realizaram uma revisão de ensaios clínicos randomizados acerca do uso dessa classe para o tratamento em portadores de diabetes tipo 2 com o uso de incretinomiméticos, com ênfase no exenatide e liraglutide, da classe de agonistas do receptor do GLP-1, constataram que esses medicamentos possuem grande poder de ação no controle glicêmico, reduzindo a glicemia de jejum e pós-prandial, além de melhorar a frutossamina, a HbA1c e promover aumento da massa de células beta, fator extremamente importante para o tratamento da LADA.

Em pacientes com LADA, os DPP-4is têm se mostrado como potenciais agentes para proteção da função das células β . Estudos têm demonstrado melhora no controle glicêmico e aumento da função das células β nas ilhotas. Além disso, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) também estão sendo estudados para o tratamento da LADA. Análises revelaram que a dulaglutida pode reduzir os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes com essa variante de diabetes (YIN *et al.*, 2022).

Ainda, um estudo realizado em camundongos diabéticos não obesos demonstrou que a infusão contínua de GLP-1RA resultou na redução da apoptose das células β , promoção da regeneração dessas células e atraso no desenvolvimento da doença (YIN *et al.*, 2022).

Esses achados sugerem um fator importante para a aplicação do tratamento em pacientes com LADA. No entanto, ainda são necessárias evidências adicionais específicas e estudos mais abrangentes (YIN *et al.*, 2022).

5. Insulina

A insulina é o hormônio responsável por reduzir a glicemia sanguínea. Quando um paciente tem perda completa de função das células beta, o tratamento com insulina torna-se essencial, pois é a terapia mais direta para substituir sua secreção endógena. Para o tratamento de DM1, o objetivo no uso desse hormônio é manter o controle glicêmico dentro da normalidade, por isso, a reposição insulínica é feita com insulina basal e/ou insulina durante as refeições, se necessário, a qual proporciona uma absorção mais rápida pelo organismo. Os indivíduos que possuem o diagnóstico recente de LADA e algum grau de preservação da função das células beta, apresentam lenta progressão para a dependência absoluta de insulina (POZZILLI & PIE-RALICE, 2018).

Nesse sentido, debate-se muito se a terapia com insulina deve ser o tratamento inicial para LADA, principalmente quando o paciente ainda não está na fase de ser insulínico-dependente. Porém, não há estudos randomizados controlados com tempo de acompanhamento suficiente para ter uma conclusão definitiva a respeito do assunto (BUZZETTI *et al.*, 2020).

O estudo de Tóquio, um estudo japonês, comparou a insulina com uma sulfoniluréia por um período de 5 anos e mostrou que, o grupo

que fez uso de insulina em doses baixas evoluiu mais lentamente para a dependência de insulina quando comparado com o grupo que fez uso de SU. Ou seja, nesse estudo evidenciou-se que pequenas doses de insulina parecem prevenir a falência progressiva das células beta. Dessa maneira, espera-se que os pacientes tenham um controle glicêmico mais adequado por períodos mais longos, além de, conseqüentemente, evitarem complicações do diabetes em estágios mais avançados. Além disso, nesse estudo não houve eventos adversos associados ao uso de insulina exógena (THUNANDER *et al.*, 2011).

Um estudo publicado em 2011 concluiu que o tratamento precoce com insulina em pacientes com LADA leva a uma melhor preservação dos níveis de controle metabólico, sendo seguro e bem tolerado pelos pacientes. No entanto, o estudo mostrou não ser possível confirmar se há melhor preservação das células beta, mas indica a possibilidade de resultados promissores e favoráveis ao tratamento precoce com insulina se um estudo for realizado com uma maior população e/ou por um período de acompanhamento mais longo (THUNANDER *et al.*, 2011).

Ensaio clínico randomizado destacam a importância do início precoce de terapia com insulina no LADA, independente se há, ou não, presença de secreção endógena de insulina (POZZILLI & PIERALICE, 2018). Essa abordagem farmacológica objetiva melhorar o controle metabólico enquanto protege a função das células beta. Vários estudos pré-clínicos mostram que a terapia com insulina exógena dá suporte à função das células beta, o que reduz o estresse hiperglicêmico, porém, a base fisiopatológica desse efeito protetor não é tão clara, mas acredita-se (LIU *et al.*, 2020) que a insulina exógena permite reduzir o estresse funcional das células beta, fazendo com que fiquem menos expostas aos auto antígenos.

Embora limitados, os dados disponíveis indicam que a intervenção com insulina é recomendada em baixas doses, pois é eficaz para controle metabólico em pacientes com LADA, no entanto, um maior número de estudos deve ser realizado para definir se ela pode ser administrada em estágio inicial da doença, como medicamento de primeira linha, ou se deve ser indicado apenas como tratamento padrão (BUZZETTI *et al.*, 2020).

Com base nos estudos analisados, e considerando que a insulina exógena não apresentou efeitos adversos nos pacientes, até que novos estudos sejam realizados, fica a critério do médico o uso ou não dessa linha medicamentosa para tratamento da LADA.

6. Terapia imune

A terapia imunomoduladora é ideal para pacientes com LADA que têm declínio mais lento das células beta. Porém, apenas um estudo de intervenção imunológica em paciente com essa doença foi realizado. Pacientes sem necessidade de insulina, receberam injeções subcutâneas de GAD-alum e foram acompanhados ao longo de 5 anos. Após esse período, os níveis de peptídeo C em jejum mostraram-se preservados no grupo que recebeu as injeções se comparado com o grupo placebo, que apresentou diminuição dos níveis de peptídeo C. Porém, é necessário que um estudo mais extenso seja realizado para que o tratamento possa ser recomendado. Até o momento, as evidências sobre esse tratamento são limitadas (BUZZETTI *et al.*, 2020).

7. Vitamina D

A vitamina D atua como imunomoduladora em nosso organismo e pode ser potencialmente benéfica para as células beta pancreáticas de pacientes com LADA quando associada a outros medicamentos (MADDALONI *et al.*, 2020).

Estima-se que pacientes com diabetes possuem menores concentrações séricas de vitamina D, por isso, pacientes recém diagnosticados podem se beneficiar com a suplementação dessa vitamina, principalmente aqueles que já possuem uma deficiência ou níveis mais baixos. No entanto, faz-se necessário estudos em larga escala para elucidar qual a função da vitamina D na preservação da função das células beta em pacientes com LADA (LIU *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é um tipo de diabetes mellitus com características clínicas semelhantes ao DM1 e DM2, além de ser pouco estudado e conhecido pela população em geral, fator que dificulta o diagnóstico e tratamento dessa patologia. Devido a isso, torna-se essencial que a comuni-

dade médica esteja atenta aos sintomas que diferenciam o LADA para melhorar o tratamento oferecido e o prognóstico destes pacientes.

Em relação ao diagnóstico, é importante salientar a necessidade do médico saber as manifestações clínicas diferenciais entre os tipos de diabetes, além de quando e como pedir os testes de dosagem de anticorpos corretamente, de modo a realizar um diagnóstico assertivo e auxiliar no manejo adequado da doença. Além disso, saber diferenciar o LADA do DM1 e DM2 precocemente diminui as complicações a longo prazo e melhora o acesso e escolha do tratamento.

No que diz respeito ao tratamento, nota-se que não existe ainda uma diretriz específica para o LADA, de modo que se utiliza o tratamento medicamentoso conforme as necessidades do paciente e escolha do médico, os quais devem sempre estar associados a medidas não farmacológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, L. M. B *et al.* "Tratamento do diabetes mellitus do tipo 2: novas opções". Dez 2020. doi:1590/S0004-2730200000600011.
- BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. 13 p. ISBN: 978-85-93746-02-4.
- BUZZETTI, R. *et al.* "Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel." *Diabetes*, vol. 69,10 (2020): 2037-2047. doi:10.2337/dbi20-0017
- CALSOLARI, M. R. *et al.* Diabetes autoimune latente do adulto ou diabetes melito tipo 2 magro?. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 2, p. 315–321, mar. 2008.) doi: 10.1590/S0004-27302008000200019
- CAMPBELL, JONATHAN E., AND DANIEL J. DRUCKER. "Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action". *Cell Metabolism*, vol. 17, n° 6, junho de 2013, p. 819–37. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.008.
- CARLSSON, S. *et al.* Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: Results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetologia*, v. 50, n. 1, p. 55–58, jan. 2007. doi: 1007/s00125-006-0518-7
- COSTA J R, *et al.* (February 02, 2022) A Case of Late Diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus* 14(2): e21826. doi:10.7759/cureus.21826
- COUSMINER DL, *et al.* First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2396-2403. doi: 10.2337/dc18-1032.
- DESAI, M. *et al.* An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*, v. 50, n. 1, p. 68–73, jan. 2007. doi: 10.1007/s00125-006-0513-z
- FRIAS, JUAN P., AND STEVEN V. EDELMAN. "Incretins and Their Role in the Management of Diabetes". *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, vol. 14, n° 4, agosto de 2007, p. 269–76. DOI.org (Crossref). doi: 10.1097/MED.0b013e32825ea2ba.
- HAWA, M. I. *et al.* Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*, v. 36, n. 4, p. 908–913, abr. 2013. doi: 10.2337/dc12-0931
- HJORT, R. *et al.* Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes and Metabolism*, v. 43, n. 6, p. 536–542, 1 dez. 2017. Doi: 10.1016/j.diabet.2017.05.010
- HU, J. *et al.* Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, julho de 2022, p. 917169. doi: 10.3389/fendo.2022.917169.
- LIU, Bingwen, *et al.* Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 36, n° 1, janeiro de 2020. Doi: 10.1002/dmrr.3205.
- LOPES, Vanessa Passos, *et al.* "Farmacologia Do Diabetes Mellitus Tipo 2: Antidiabéticos Orais, Insulina E Inovações Terapêuticas". *Revista Eletrônica de Farmácia*, vol. 9, n° 4, dezembro de 2012, p. 22. doi: 10.5216/ref.v9i4.18918.
- MADDALONI, E. *et al.* Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas*, vol. 137 (2020): 37-44. doi:10.1016/j.maturitas.2020.04.014
- MANISHA, A.M, *et al.* Prevalence and Factors Associated with Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): A Cross-Sectional Study". *BMC Endocrine Disorders*, vol. 22, n° 1, dezembro de 2022, p. 175. doi: 10.1186/s12902-022-01089-

NOBLE, JA *et al.* The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996 Nov;59(5):1134-48. PMID: 8900244; PMCID: PMC1914851.

PIERALICE, S. & POZZILLI P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J.* 2018 Dec;42(6):451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190

POZZILLI P, & DI MARIO, U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1460-7. doi: 10.2337/diacare.24.8.1460

POZZILLI P, & PIERALICE, S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinology and Metabolism*, vol. 33, nº 2, 2018, p. 147. Doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147

RADTKE MA, *et al.* Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care.* 2009 Feb;32(2):245-50. doi: 10.2337/dc08-1468.

RAJKUMAR V, LEVINE SN. Latent Autoimmune Diabetes. 2022 Jun 21. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32491820.

SOUZA AKA, Araújo ICR, Oliveira FS. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. *Rev Ciênc. Med.* 2021;30:e215075. doi: 10.24220/2318-0897v30e2021a5075

SØRGJERD, E. P. *et al.* Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: The HUNT study, Norway. *Diabetologia*, v. 55, n. 5, p. 1310–1318, maio 2012. doi: 10.1007/s00125-012-2463-y

TYKHONOVA TM, *et al.* Clinical and immunological aspects of verification of latent autoimmune diabetes in adults at early stages of disease manifestation. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1707-1712. PMID: 34459775. Doi: 10.36740/WLek202107126

THUNANDER M, *et al.* β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2011 Feb;164(2):239-45. doi: 10.1530/EJE-10-0901.

VICH-PÉREZ P, *et al.* Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *PLoS One.* 2023 Feb 9;18(2):e0281657. doi: 10.1371/journal.pone.0281657.

VILAR, L. *Endocrinologia clínica*, 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

YIN, Wenfeng, *et al.* Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 13, agosto de 2022, p. 959011. Doi: 10.3389/fendo.2022.959011