

DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO (LADA): RELATO DE CASO

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): Case Report

Déborá Martins Pereira^{1*}, Ingrid Aparecida Alves¹, Beatriz Felício Lemos¹, Lunara da Silva Freitas¹, Aline de Brito Soyer¹

RESUMO

A Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA) é uma doença autoimune que se assemelha tanto com a Diabetes Mellitus tipo 1 quanto o tipo 2, mas, ao contrário da primeira, apresenta progressão mais lenta de destruição de células beta pancreáticas produtoras de insulina. É uma doença subdiagnosticada, sendo em grande parte das vezes tratada de forma errônea, o que pode levar a sérios riscos de complicações. Assim, é de grande relevância um diagnóstico precoce para um tratamento correto e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. O objetivo do presente estudo foi descrever o caso clínico de um paciente com LADA, especialmente o diagnóstico e o tratamento da doença. O paciente avaliado era adulto jovem, eutrófico (IMC de 22,7 kg/m²), inicialmente diagnosticado com Diabetes mellitus tipo 2 aos 38 anos, mas somente aos 41 anos foi confirmado o diagnóstico de LADA. No mesmo período, exames mostraram ser portador de Tireoidite de Hashimoto. Após a determinação do diagnóstico e tratamento corretos, houve aparente melhora geral do quadro clínico. Espera-se, assim, que o estudo demonstre a importância do diagnóstico precoce, manejo e tratamento corretos do paciente com LADA, que garantam melhor qualidade de vida e maior tempo de sobrevivência.

Palavras-chave: Diabetes Autoimune Latente em Adultos; Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus Tipo 1; Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is an autoimmune disease that resembles both type 1 and type 2 Diabetes Mellitus, but unlike the first, it has a slower progression of destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. LADA is an underdiagnosed disease often mistreated, which can lead to serious risks of complications. Thus, an early diagnosis is of great importance for a correct treatment and an improvement in the patient's life quality. The aim of the present study was to describe the clinical case of a patient with LADA, especially about disease diagnosis and treatment. The patient of this study was a young adult, eutrophic (BMI of 22.7 kg/m²), firstly diagnosed with Type 2 Diabetes mellitus at the age of 38 years, but only at the age of 41 years LADA was confirmed. At the same period, it was show to have Hashimoto's Thyroiditis. After the determination of a correct diagnosis and treatment, there was apparently improvement in the general clinical picture. Thus, it is expected that the present study demonstrates the importance of early diagnosis, correct management and treatment of the patient with LADA that ensure better quality of life and longer survival time.

Keywords: Autoimmune Latent Diabetes in Adults; Diabetes Mellitus; Type 1 Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus.

1. Faculdade Morgana Potrich.

*Autor para Correspondência. E-mail: deboratdb1999@hotmail.com



INTRODUÇÃO

A Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA – *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) é um termo que define um tipo de diabetes autoimune de progressão lenta que afeta adultos, cujo tratamento inicial não envolve a administração de insulina. Esses indivíduos possuem autoanticorpos que destruirão as células beta do pâncreas progressivamente e é associada também a uma falha prematura destas células (1).

Segundo Irvine et al. (1977), 11% dos indivíduos inicialmente diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentavam anticorpos contra as células beta pancreáticas - responsáveis pela produção de insulina - sendo essa uma característica do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e indicativo de uma doença autoimune. Em 1993, Tuomi et al. passou a usar o termo LADA para o grupo de pessoas que apresentavam essas características. Foi estimado que uma porcentagem de 3 a 12% dos diabéticos adultos possuem LADA, sendo mais frequente na Europa do que na Ásia ou América do Norte (2-4).

Embora seja uma doença autoimune, possui características genéticas de ambos os tipos de Diabetes Mellitus- tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) - pelo fato de ter um aumento da frequência do gene HLA-DBQ1 que é semelhante ao que ocorre nos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e possuir uma variante de transcrição do gene TCF7L2, tal como indivíduos diagnosticados com DM2. Há autoanticorpos antígeno-específicos que foram reconhecidos na diabetes de caráter autoimune que determinam a etiopatogenia da doença e que permitem diferenciar o DM1 e LADA do DM2. São eles: autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA ou anti-GAD), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatase (IA2), anti-ilhotas de Langerhans (ICA), e os anticorpos antitransportadores de zinco 8 (anti-ZnT8). Especificamente, na LADA, o autoanticorpo de maior expressividade é o anti-GAD (5-6).

Na LADA, os pacientes apresentam características heterogêneas, possuindo autoanticorpos como no DM1, e um fenótipo semelhante ao DM2. Em um estudo, foi observado que os pacientes com LADA, quando comparados com os que possuem DM1, apresentam o valor de seu IMC maior, assim como as concentrações lipídicas. Porém, quando comparados aos com DM2, o IMC, os valores lipídicos e a secreção insulínica são menores (7).

É importante acrescentar também que pacientes com LADA, ao serem comparados com DM2, apresentam maior chance de terem outras doenças autoimunes, sendo patologias da tireoide e doença celíaca as mais comuns. Isso foi constatado por apresentarem maior quantidade de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e de anticorpos anti-gliadina que

são autoanticorpos encontrados na Tireoidite de Hashimoto e na Doença Celíaca, respectivamente (8). O objetivo foi descrever um caso clínico de paciente diagnosticado com diabetes autoimune latente do adulto, além da fisiopatologia e fatores relacionados à doença.

RELATO DE CASO

E.C.D.S, sexo masculino, 41 anos, casado, caminhoneiro, ex-tabagista, etilista social, sedentário. Aos 38 anos de idade apresentou astenia, mialgia, estresse excessivo e diminuição bilateral da acuidade visual. Buscou atendimento com médico generalista, não havendo suspeita médica do diagnóstico de Diabetes Mellitus e, por consequência, não havendo melhora dos sintomas. Devido à sua piora clínica, procurou atendimento médico novamente por outro profissional, quando foi realizada dosagem de glicemia capilar ao acaso, com valor de 400mg/dL. Diante do fato e da história clínica, foi prescrita a biguanida metformina 850mg, 04 comprimidos ao dia, para diminuir a produção hepática de glicose, associados à Sulfonilureia glibenclamida 5mg ao dia, com o intuito de estimular a secreção pancreática de insulina, firmando como hipótese diagnóstica Diabetes Mellitus tipo 2. Realizou este tratamento por cerca de 01 ano e meio, havendo melhora dos níveis glicêmicos. Após esse período, evoluiu com sintomas de descompensação como poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso, associada à piora do quadro de perda da acuidade visual bilateral, indisposição, sonolência e mal-estar geral. Assim, buscou atendimento com especialista em Endocrinologia e Metabologia. Na ocasião, além dos sintomas, afirmou apresentar dosagem de glicemia de jejum acima de 300 mg/dL. Ao exame físico, apresentava-se eutrófico pelo índice de massa corporal (IMC) com valor de 22,7 kg/m², bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, afebril, ritmo cardíaco regular, murmúrio vesicular audível em ápices e bases pulmonares sem ruídos adventícios. Tireoide normopalpável, membros inferiores sem edema, lesões, calos ou deformidades. Pulsos pediosos e tibiais posteriores palpáveis. Exames laboratoriais mostraram glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1C – reflete níveis de glicemia dos últimos 3 meses) elevados, presença de glicosúria, função renal e hemograma dentro da normalidade (tabela 1). A HbA1C é um parâmetro para avaliar níveis de glicemia nos últimos três meses. Os dados dos exames físicos e bioquímicos estão apresentados na tabela 1. A conduta adotada foi reduzir a dose de Metformina 850mg para 02 comprimidos ao dia e a sulfonilureia glibenclamida por gliclazida 60mg ao dia.

Tabela 1: Resultados dos exames apresentados pelo paciente de acordo com a data de realização.

Parâmetro	Valores de referência	25/06/2020	01/07/2020	02/07/2020	03/07/2020	06/08/2020
Pressão arterial (mmHg)(Sistólica/diastólica)	<140 e/ou <90	-	-	110/70	-	110/66
IMC (kg/m ²)	≤ 25	-	-	21,7	-	22,7
Glicemia de jejum (mg/dL)	<99	407	-	-	334	-
Hemoglobina glicada (%)	< 6,5	12%	-	-	-	-
Hematócrito (%)	38 a 52	44%	-	-	-	-
Hemoglobina (g/dL)	12 a 16	14	-	-	-	-
Leucócitos µL	4.000 a 11.000	4000	-	-	-	-
Contagem de plaquetas	140.000 a 450.000	208.000	-	-	-	-
Creatinina (mg/dL)	0,6 a 1,2	0,7	-	-	-	-
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²)	>90	62	-	-	-	-
TSH (UI/mL)	0,34 a 5,6	20,1	13,9	-	-	-
T4 livre (ng/dL)	0,7 a 1,8	-	0,92	-	-	-
T3 (ng/dL)	2,5 a 4,0	-	0,71	-	-	-
Insulina (µUI/mL)	>10	-	-	-	1,2	-
Peptídeo C (ng/mL)	0,8 a 3,8	-	-	-	0,26	-
Anti GAD (UI/mL)	<10	-	-	-	1.051	-
Anti-IA2 (UI/mL)	< 10	-	-	-	340	-
Anti-TG (UI/mL)	<27	-	-	-	334	-
Anti microssomal (UI/mL)	< 15	-	-	-	1,3	-

mmHg – milímetro de mercúrio. IMC – índice de massa corporal. TSH: hormônio tireostimulante. T4 livre: tiroxina livre. T3: triiodotironina. Anti-GAD: anti-descarboxilase do ácido glutâmico. Anti- IA2: anti-tirosina fosfatase. Anti-TG: anti-tireoglobulina.

Paciente retornou após uma semana ainda apresentando glicemias capilares elevadas e com os resultados dos exames de função tireoidiana que mostraram elevação de TSH, T4 livre baixo e anti-microssomal aumentado (tabela 1), além da glicemia capilar no momento da consulta de 375mg/dL. Diante disso, foi firmado o diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto e então prescrito Levotiroxina 50mcg, além da insulina Glargina 10UI e suspensos os antidiabéticos orais.

Em um novo retorno ao especialista, o paciente apresentou os resultados de exames solicitados com valores aumentados dos autoanticorpos anti-GAD e anti-IA2, glicemia de jejum: 334mg/dL e peptídeo C baixo (tabela 1), confirmando o diagnóstico de LADA. Dessa forma, a conduta foi manter a medicação Levotiroxina 50mcg, aumentar a dose de insulina Glargina para 20UI e associar insulina Aspart 3UI antes do café, almoço e jantar, com intuito de alcançar a meta terapêutica de níveis normoglicêmicos, sendo também encaminhado à nutricionista e orientado da importância em manter o acompanhamento médico regular e fazer glicemias capilares em domicílio para melhor ajuste das doses das insulinas e melhor controle do diabetes, prevenindo assim complicações agudas e crônicas.

Após esse atendimento, o paciente não retornou para as consultas com novos exames, apenas relatando informalmente melhora geral da glicemia capilar e dos sintomas.

DISCUSSÃO

A LADA é uma doença subdiagnosticada, sendo em grande parte das vezes tratada de forma errônea, o que pode levar a sérios riscos de complicações. Assim, a realização de estudos como este torna-se de grande relevância por mostrar aos profissionais e acadêmicos da área da saúde, a importância de um diagnóstico precoce da doença e o tratamento adequado para uma melhora da qualidade de vida dos pacientes com LADA (4).

As doenças autoimunes frequentemente costumam coexistir, não sendo incomum pacientes portadores de doenças como Tireoidite de Hashimoto ou Doença Celíaca apresentarem uma maior propensão a desenvolver outras formas de doenças autoimunes. Isso ocorre por apresentarem maior quantidade de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-gliadina (8). Um estudo mostrou prevalência de 20 a 30% de auto-anticorpos da Tireoidite de Hashimoto em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. Da mesma forma, a LADA, por ser uma forma de Diabetes autoimune, possui uma maior frequência de associação com doenças da tireoide (9), como observado neste relato de caso.

Sabe-se que os critérios mais utilizados para o diagnóstico da LADA são presença de anticorpos GAD, ser adulto jovem e apresentar independência insulínica no início do tratamento (3, 10-11), todos observados no presente caso relatado. Além disso, foi diagnosticado aos 38 anos, seguindo a referência de que esses pacientes são tratados como DM2, por apresentarem sintomas acima de 35 anos (3).

O paciente do caso descrito foi inicialmente diagnosticado com DM2 e conseqüentemente tratado de forma inadequada, tendo procurado o serviço médico tempos depois pela piora nos sintomas. Isso é frequentemente observado na prática clínica e de extrema gravidade para esses casos, pois pacientes com níveis altos de Anti-GAD e tratados inadequadamente têm um risco maior de evoluir para uma cetoacidose diabética (1,12).

O estudo de Maria et al. (2003) com 66 pacientes com LADA mostrou que 68,2% deles tinham história familiar de Diabetes Mellitus, fato que condiz com o presente caso apresentado, já que o mesmo possuía a mãe com histórico de DM2 evidenciando a forte ligação fisiopatológica da LADA com ambas as patologias, DM1 e DM2 (13).

O diagnóstico da LADA, quando realizado de forma incorreta ou tardiamente, acaba contribuindo negativamente para a evolução clínica e laboratorial da doença, refletindo no aparecimento de sinais e sintomas de descompensação diabética devido à deficiência da insulina e alterando os valores de glicemia expressivamente. No caso atual, foi prescrito Metformina no início do tratamento e, segundo o

estudo de Peralice e Pozzilli (2018), o uso das biguanidas não demonstrou ser nem efetivo e nem deletério na evolução da doença, evidenciando a necessidade de mais estudos com essa medicação para se conhecer seus benefícios (14).

Ainda sobre o tratamento, com objetivo de comparar as intervenções utilizadas na LADA, um estudo apontou que o uso de Sulfonilureia concomitantemente com a Insulina não trouxe melhora do controle metabólico comparada com a Insulina isolada no tratamento da LADA. Há também evidências de que o uso de Sulfonilureia causa necessidade de insulina precoce, com uma progressão mais rápida da destruição de células beta pancreáticas (15).

O paciente do presente caso clínico iniciou o uso de insulina Glargina 10 unidades ao dia pelo baixo nível de Peptídeo C (Tabela 1) e o mau controle da doença por um longo período. Segundo Chatziangnostou et al. (2016), para definir uma melhor abordagem terapêutica, o tratamento deve ser individualizado de acordo com o perfil do paciente, visto que doses baixas de insulina foram eficazes para o controle metabólico e manutenção da hemoglobina glicada em 6,5% e Peptídeo C (em torno de 1,5ng/ml) (16).

Os pacientes com LADA não precisam necessariamente de insulino terapia no diagnóstico inicial da doença, mas a maioria dos pacientes necessitarão de insulina exógena mais rápido que no DM2, com uma progressão mais rápida do declínio da função das células beta pancreáticas. Um estudo realizado por Maria et al. (2003) avaliou 66 pacientes de um hospital em São Paulo/ Brasil que foram diagnosticados com Diabetes Mellitus na idade adulta e com autoanticorpos anti-GAD e anti-ICA positivos e evidenciou que do total dos pacientes, 21 nunca receberam terapia insulínica e apenas 14 pacientes necessitaram de insulino terapia nos primeiros 5 anos de diagnóstico da doença corroborando, assim, com a ideia de que os pacientes com LADA necessitam de insulino terapia, mas de forma menos precoce que em pacientes com DM1, fato que condiz com o relato do paciente citado já que o mesmo necessitou de insulino terapia após cerca de 3 anos de doença (13).

A prevalência de LADA é de aproximadamente 10% dentre os tipos de diabetes. O tratamento da LADA não está totalmente elucidado como no DM1 e no DM2, mas a estratégia atual é a de garantir o controle metabólico e reduzir risco de complicações pela hiperglicemia (17).

Maruyama et al. (2008) realizaram um estudo clínico randomizado, que demonstrou o efeito do uso das sulfonilureias no tratamento da LADA. Os resultados evidenciaram que pacientes que fizeram o uso dessa medicação progrediram mais rapidamente para a destruição das células beta-pancreáticas corroborando, assim, para uma necessidade de insulinização mais precoce. O paciente citado

fez uso da Glibenclamida e posteriormente, evoluiu com descompensação. Sendo assim, essa droga pode ter colaborado para antecipar a necessidade de insulino terapia, já que a mesma acelera a progressão de destruição das células beta pancreáticas (18).

Somente ao buscar atendimento com o especialista na área de Endocrinologia e Metabologia, suspendeu-se o uso dos antidiabéticos orais. Ao iniciar a insulino terapia, o paciente já se encontrava com baixos títulos de peptídeo C, altos índices glicêmicos e altos títulos de anti-GAD confirmando a hipótese de LADA. Mesmo sabendo que a insulinização é altamente eficiente no tratamento de pacientes que possuem baixos títulos ou ausência de insulina, o estudo de Peralice e Pozzilli (2018) (14) evidenciou que, para a LADA, o uso inicial da insulina ainda precisa de estudos mais concretos para se conhecer seu real grau de efetividade.

Esse paciente seria um possível candidato ao uso das medicações de primeira linha para o tratamento do DM2 como os inibidores da enzima dipeptidil peptidase (Inibidores do DPP-IV) e os análogos do GLP-1 já que ficou evidente nos estudos de Peralice e Pozzilli (2018) que o uso dessas medicações em portadores de LADA preservou os valores de peptídeo-C e foram eficazes na manutenção da função das células beta. A DPP-IV é uma enzima que tem como função degradar as incretinas- GIP e GLP-1. Essas, por sua vez, têm como função estimular a secreção pancreática de insulina. Ao utilizar uma droga que inibe a enzima DPP-IV, não haverá a degradação das incretinas e, assim, haverá a estimulação de produção insulínica, assim como ocorrerá ao utilizar uma droga análoga de GLP-1 (14).

CONCLUSÃO

A LADA possui manifestações clínicas semelhantes ao DM1 e ao DM2, sendo um tipo de diabetes autoimune de progressão lenta que afeta adultos jovens e cujo tratamento inicial não envolve a administração de insulina. A escassez de estudos disponíveis na literatura acerca do tema contribui sobremaneira para o diagnóstico e tratamento inadequados e, assim, piora nas eventuais complicações de portadores dessa doença.

Estudos mostram correlações entre a LADA e outras doenças autoimunes, fato condizente com o caso relatado, podendo servir de alerta na observação de casos que possuem essas características e não apresentam melhora ao serem tratados como portadores de DM2.

Diante do exposto, conclui-se que o tratamento da LADA ainda necessita de estudos mais concretos e efetivos e evidencia a importância do diagnóstico precoce e correto.

REFERÊNCIAS

- 1- Rosário, Pedro Wesley S. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007; 51(1): 52-58.
- 2- Irvine, W. J. et al. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet.* 1977; 309(8020): 1025-1027.
- 3- Tuomi, Tiinamaija et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non—insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993; 42(2): 359-362.
- 4- Carlsson, Sofia. Etiology and pathogenesis of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Front. Physiol.* 2019; 10: 320.
- 5- Guelho, Daniela; Paiva, Isabel; Carvalheiro, Manuela. Diabetes mellitus—um «continuum» fisiopatológico. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metabol.* 2013; 8(1): 44-49.
- 6- Maddaloni, Ernesto et al. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: an update. *Maturitas.* 2020; 137: 37-44.
- 7- Andersen, Mette K. et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care.* 2010; 33(9): 2062-2064.
- 8- Alves, Daniela et al. LADA numa Unidade Integrada de Diabetes. *Medicina Interna.* 2016; 23(4): 22-25.
- 9- Kučera, Petr et al. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 133(1): 139-143.
- 10- Furlanos, S. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* 2005; 48(11): 2206-2212.
- 11- Naik, Ramachandra G.; Brooks-Worrell, Barbara M.; Palmer, Jerry P. Latent autoimmune diabetes in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(12): 4635-4644.
- 12- Mishra, Rajashree et al. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(9): 638-650.
- 13- Silva, Maria Elizabeth R. et al. Diabetes autoimune em adultos: características clínicas e autoanticorpos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2003; 47(3): 248-255.
- 14- Pieralice, Silvia; Pozzilli, Paolo. Latent autoimmune diabetes in adults: a review on clinical implications and management. *Diabetes Metab. J.* 2018; 42(6): 451.
- 15- Brophy, Sinead et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 9.
- 16- Chatzianagnostou, Kyriazoula; Iervasi, Giorgio; Vassalle, Cristina. Challenges of LADA Diagnosis and Treatment: Lessons From 2 Case Reports. *Am. J. Ther.* 2016; 23(5): e1270-e1274.
- 17- Hals, Ingrid K. Tratamento do diabetes autoimune latente em adultos: o que é melhor? Revisões atuais sobre diabetes. 2019; 15(3): 188-193.
- 18- Maruyama, Taro et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93(6): 2115-2121.