

LADA numa Unidade Integrada de Diabetes

LADA in a Diabetes Unit

Daniela Alves¹, Bogdan Kachan¹, Carolina Carboni¹, Paulina Mariano¹, M.^a Eufémia Calmeiro¹, Rosa Silva¹

Resumo

Introdução: A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma doença autoimune (DAI), com deficiência de insulina por destruição progressiva dos ilhéus pancreáticos. Representa 2 a 12% dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. O diagnóstico baseia-se nos critérios de Furlanos de 2006: idade inferior a 50 anos ao diagnóstico; presença de sintomas agudos, índice de massa corporal < 25 kg/m², história pessoal ou familiar de outras DAI. A presença de pelo menos duas destas características clínicas justifica o pedido de anticorpos anti glutamato descarboxilase. Na LADA os anticorpos anti insulinas são raros, enquanto os anticorpos anti glutamato descarboxilase (GADA) são característicos, podendo-se tornar negativos ao longo do tempo.

Material e Métodos: Os autores apresentam um estudo retrospectivo de dados recolhidos no período de 2013 a 2015, dos processos clínicos de doentes seguidos na Unidade Integrada de Diabetes com auto anticorpos positivos para LADA.

Resultados: Identificaram-se 15 doentes com idade média ao diagnóstico de 42 anos, sendo oito do sexo masculino (53%), com IMC médio de 23,8 kg/m². Todos os doentes tinham títulos de GADA > 1U/mL (máximo 84,34U/L) e 93% foram medicados com insulina em média 2 anos após o diagnóstico. Em 11 destes verificou-se a presença de outras DAI, sendo a mais frequente a tiroidite (sete dos 15 doentes).

Conclusão: A LADA pode ocorrer em adultos com fenótipo de DM2. Nestes o diagnóstico torna-se importante pela necessidade de precoce.

Palavras-chave: Diabetes mellitus Tipo 1; Diabetes mellitus Tipo 2; Doenças Autoimunes; Idade de Início.

Introdução

A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma doença autoimune (DAI), caracterizada pela deficiência de insulina por destruição progressiva dos ilhéus pancreáticos. É a forma mais prevalente de diabetes autoimune de aparecimento no adulto. Pode ocorrer em 2 a 12% dos doentes diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). A preva-

Abstract

Introduction: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is an autoimmune disease, with insulin deficiency due to progressive destruction of pancreatic islets. Around 2-12% of the patients classified with diabetes mellitus type 2 have LADA. The diagnosis is based on the 2006 Furlanos criteria: age of onset < 50 years, acute symptoms, BMI < 25 kg/m², personal or family history of autoimmune disease. The presence of at least two of these clinical features justifies testing for GAD antibodies (GADA). In these patients, anti-insulin antibodies (IAA) are rare while GADA are usually present although they may disappear over time.

Materials and methods: A retrospective study of the medical records, collected in the period between January 1st, 2013 and December 31st, 2015, in the Diabetes Unit was performed.

Results: Fifteen patients with positive antibodies to LADA were identified. Eight were male and seven were female. The mean age at diagnosis was 43 years. The average body mass index was 23.8 kg/m². All patients had titles of GADA > 1U/mL (maximum 84, 34 U/L). 87% started treatment with insulin after the diagnosis. The average time between diagnosis and insulin treatment was 2 years. In 11 of these patients other autoimmune diseases were diagnosed, the most frequent one was thyroiditis (seven of 15 patients).

Conclusion: LADA occurs in adults with type 2 diabetes phenotype. The diagnosis is vital so that insulin therapy can be started early and other autoimmune diseases associated with LADA can be diagnosed.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 1; Diabetes Mellitus, Type 2; Autoimmune Diseases; Age of Onset.

lência é inferior no sul da Europa, Ásia e América do Norte (4-6%).¹⁻⁴

O diagnóstico baseia-se nos critérios propostos por Furlanos: idade inferior a 50 anos ao diagnóstico; presença de sintomas agudos, índice de massa corporal (IMC) < 25 kg/m², história pessoal ou familiar de outras DAI.⁵ A presença de pelo menos duas destas características clínicas tem uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 71%, na identificação de doentes com LADA.⁵

A presença de autoanticorpos antigénio específicos tem permitido distinguir a DM1 e LADA da DM2. Os autoanti-

¹Serviço de Medicina Interna, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco, Portugal

corpos mais amplamente reconhecidos são: anti-ilheus de Langerhans (ICA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatase (IA2), anti-GAD (GADA) e os Acs anti-ZnT8.⁶ Na LADA os anticorpos anti-insulina (IAA) são raros, enquanto os GADA são característicos (90% de positividade), mas estes podem-se tornar negativos ao longo do tempo.²

A LADA partilha características genéticas da DM1 e DM2.⁷ Estudos demonstram que os doentes com LADA apresentam um aumento da frequência do genótipo HLA-DQB1, tal como os indivíduos com DM1 e uma variante de transcrição do gene TCF7L2, tal como indivíduos com DM2.⁸

Clinicamente, os indivíduos com LADA representam um grupo heterogéneo de doentes com títulos variáveis de anticorpos, índice de massa corporal (IMC) e progressão para insulinoaterapia.⁹ Fenotipicamente os indivíduos com LADA são muitas vezes diagnosticados com DM2, pelo que a presença de pelo menos duas características clínicas dos critérios de Furlanos justifica o pedido de GADA.

A disfunção da célula β , até um valor de peptídeo C mensurável pode prolongar-se durante 12 anos em indivíduos com auto anticorpos.¹⁰ Concomitantemente a positividade para GADA está associada a uma diminuição do valor de peptídeo C, com menor resposta à glicose oral.^{11,12} Indivíduos com título elevado de GADA ou com positividade para maior número de anticorpos, geralmente apresentam um IMC inferior, menor secreção endógena de insulina e progressão mais rápida para insulinoaterapia. Assim, o título de GADA pode permitir identificar indivíduos que respondem pior à terapêutica com antidiabéticos orais e que apresentam maior risco de cetoacidose.^{9,13}

É importante clarificar que a obesidade não exclui a presença de LADA. Diabéticos, obesos com presença de auto anticorpos também apresentam disfunção progressiva da célula β com deficiência de insulina. Comparativamente com a DM2, os indivíduos com LADA tendem a apresentar um melhor perfil metabólico, IMC mais baixo e tensão arterial mais controlada.^{2,4,14}

O principal objetivo deste estudo é a caracterização clínica, revisão das características imunológicas e tratamento de doentes com diagnóstico de LADA seguidos na Unidade Integrada de Diabetes.

Métodos

Estudo retrospectivo da colheita de dados de processos clínicos de doentes com auto anticorpos positivos para LADA, seguidos na Unidade Integrada de Diabetes, de 01/01/2013 a 31/12/2015. Os dados recolhidos foram: sexo, idade ao diagnóstico de diabetes, IMC, valores analíticos de autoanticorpos, peptídeo C, HbA1c atual e ao diagnóstico, terapêutica e comorbilidades.

Resultados

Foram seguidos 1338 doentes na Unidade Integrada de Diabetes nos anos referentes à revisão efetuada. Destes,

identificaram-se 15 doentes (1,12%) com critérios de LADA, a maioria (53%) do sexo masculino. A idade média ao diagnóstico de diabetes foi de 42 anos (idade mínima de 30 anos e máxima de 50 anos). Apresentavam um IMC médio de 23,8 kg/m². Todos os doentes apresentavam títulos de GADA > 1U/mL (máximo 84,34U/L). Dos 15 doentes avaliados, 46,7% apresentavam positividade para outros anticorpos, nomeadamente ICA e IA2. O valor médio de peptídeo C ao diagnóstico foi 0,85 μ g/L (valor de referência 1,1-5,0 μ g/L). Da amostra, 93% foram medicados com insulina, em média 2,5 anos após o diagnóstico. O valor médio de HbA1c ao diagnóstico foi de 10,3%. Atualmente o valor médio de HbA1c é de 7,1%.

À data do diagnóstico de diabetes, nove (60%) dos doentes estavam medicados com metformina, cinco (33,3%) com sulfonilureias e seis (40%) com inibidores da DPP4. Atualmente apenas seis (40%) dos doentes estão medicados com metformina, três (20%) com inibidores da DPP4 e 14 (93,3%) com insulina (Fig. 1). Dos 14 doentes medicados com insulina, verificou-se que o tempo médio até ao início da terapêutica foi de 2 anos.

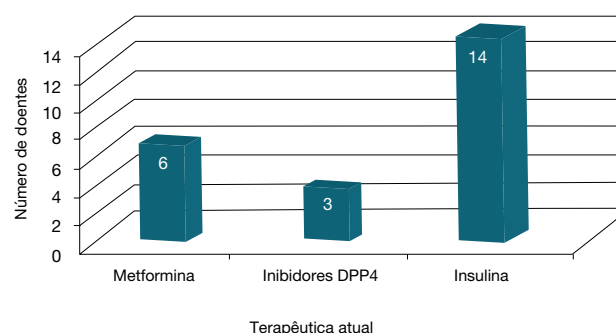


Figura 1: Terapêutica atual dos doentes com LADA identificados na amostra

Em 11 (73,3%) dos doentes verifica-se a presença de outras DAI, sendo a tiroidite a mais frequente (sete dos 15 doentes, 46,7%), dois com gastrite autoimune, um com psoríase e outro com Ac. Anti-músculo liso positivos (Fig. 2). Verificou-se ainda que seis dos 11 doentes (54,5%) com DAI apresentavam os títulos mais elevados de GADA.

Discussão

Na LADA a disfunção da célula β tem sido reportada como intermédia entre os dois principais subtipos de diabetes. Fenómenos genéticos, imunológicos e metabólicos parecem convergir com outros processos de doença, como a insulinoresistência, condicionando a apoptose da célula β e contribuindo para o aparecimento da LADA.¹⁵

Impõe-se a discussão, se é importante diferenciar os doentes com LADA da DM2. A resposta prende-se com a apresentação clínica e progressão da doença, presença de comorbilidades, seguimento e abordagem terapêutica.

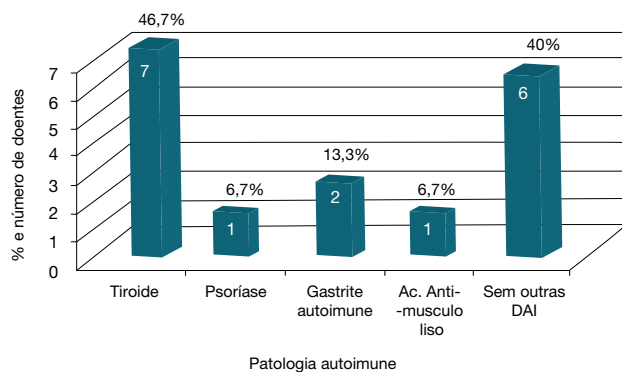


Figura 2: Outras doenças autoimunes e positividade para auto anticorpos nos doentes com LADA

A LADA pode ocorrer em adultos com fenótipo de DM2, pelo que é importante manter um elevado índice de suspeição relativamente às características clínicas, história pessoal e familiar de cada doente.

Alguns estudos demonstram que a LADA é mais prevalente no género feminino.² Na população avaliada a prevalência de LADA foi superior no género masculino, resultado que provavelmente se deve ao tamanho da amostra.

Na revisão efetuada, todos os doentes apresentavam positividade para GADA e 43% concomitantemente para ICA e IA2. O doente com maior título de GADA 84,34 U/L iniciou terapêutica com insulina 6 meses após o diagnóstico. Verificou-se ainda que 93,3% (n = 14) dos doentes foram medicados com insulina em média 2 anos após o diagnóstico.

Andersen *et al* demonstraram que os doentes com LADA apresentavam um valor médio de HbA1c de 7,4%, com IMC dentro dos valores da normalidade.¹⁶ Da amostra estudada verificou-se que, em média, a HbA1c ao diagnóstico foi de 10,3% e a atual de 7,1%. O IMC médio de 23,8 kg/m² da amostra está de acordo com os critérios de Furlanos.

Na amostra, verificou-se que 73% dos doentes com LADA apresentam outras DAI, a mais frequente, tiroidite (46,7%). A presença concomitante de DAI está relacionada com a partilha de haplotipos de HLA DR3-DQ2, DR4-DQ8.¹⁷ De facto, indivíduos com LADA quando comparados com DM2 têm maior prevalência de DAI, sobretudo patologia tiroideia e doença celíaca.¹⁸ Buzzeti *et al*, constataram que os doentes com LADA apresentam maior frequência de anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) (27%) comparativamente com os doentes com DM2 (10,5%).⁴ Além disso, indivíduos com maior título de GADA têm maior frequência de anti-TPO comparativamente com doentes com menor título de GADA.¹⁹ A presença de anticorpos anti-tiroide pode predizer elevado risco para disfunção da tiróide em doentes LADA, os quais poderão enquadrar-se na síndrome poliglandular autoimune. Alguns estudos demonstram elevada frequência de anticorpos anti-gliadina (19%) em doentes com LADA. Porém a prevalência de doença celíaca confirmada por biópsia é ainda desconhecida.²⁰ É ainda reconhecido um aumento da

frequência de anticorpos anti 21-hidroxilase e 17-hidroxilase, característicos da doença de Addison.¹⁸

Relativamente à abordagem terapêutica, a evidência indica que os doentes com LADA devem ser tratados com insulina como primeira escolha quando apresentem deterioração do controlo metabólico. Kobayashi *et al* identificaram três fatores de risco independentes que contribuem para a disfunção da célula β em doentes com LADA: terapêutica com sulfonilureias, positividade para anticorpos ICA e IMC normal ou baixo.²¹

As sulfonilureias são frequentemente utilizadas no tratamento da DM2, atuando na estimulação da libertação de insulina pelas células β . Apesar da sua eficácia inicial na LADA, existe uma redução progressiva da capacidade de produção de insulina, conduzindo a uma deterioração do controlo glicémico ao longo do tempo. A justificação pode residir na dessensibilização das células β condicionada pelo aumento do *stress* oxidativo e apoptose. Foi sugerido também que a estimulação da libertação de insulina pode estar associada a um aumento da expressão de auto antígenos, que intensificam o processo autoimune. Estes resultados sugerem que terapêutica com sulfonilureias nos doentes com LADA deve ser contraindicada.²¹⁻²³

A terapêutica com sensibilizadores da insulina poderá ter algum benefício, dado que alguns doentes com LADA apresentam características de síndrome metabólica e algum grau de insulinoresistência. Estes fármacos atuam melhorando a ação periférica da insulina e protegendo indiretamente a célula β da hiperestimulação contínua. No entanto, o papel específico da metformina na LADA é desconhecido uma vez que não existem estudos acerca da sua utilização.¹⁰ As tiazolidinedionas parecem prevenir a progressão da diabetes, pela proteção do *stress* oxidativo da célula β e pelo efeito anti-inflamatório. Supõem-se ainda que estes fármacos podem facilitar a proliferação das células β .²³

Atualmente sete dos 15 doentes com LADA mantêm-se medicados com metformina, salientando-se que se tratam de indivíduos com maior IMC e provavelmente com maior insulinoresistência. Adicionalmente, quatro dos 15 doentes estão medicados com inibidores da DPP4. Estes, também foram avaliados, verificando-se um declínio mínimo no valor de peptídeo C. Porém, não está ainda definido qual o papel dos inibidores da DPP4 na prevenção da disfunção da célula β em doentes com LADA.¹⁴

Em estudos *in vitro* e em modelos animais, o exenatide evidenciou alguns efeitos tróficos importantes: neogénese de ilhéus pancreáticos com redução da apoptose e estimulação da proliferação de células β . Existem alguns estudos que avaliam a utilização de incretinas em doentes com DM1, demonstrando redução da hiperglicemia em jejum e da excursão glicémica pós-prandial.^{24,25} Apesar de não existirem estudos em doentes com LADA, pensa-se que esta classe farmacológica poderá ter algum potencial terapêutico atendendo ao mecanismo de ação.

Fundamentado no pressuposto de que a LADA é uma DAI provocada por intolerância dos ilhéus aos autoantígenos, foram desenvolvidas algumas investigações no âmbito da terapêutica imunomoduladora. O objetivo desta terapêutica é controlar o processo autoimune e induzir tolerância nas células antigénio reativas. Algumas dos fármacos avaliados incluíam: ciclosporina, anticorpos anti-CD20 e anti-CD3. Estes demonstraram perder o efeito modificador da doença de uma forma muito rápida, associado a efeitos adversos importantes.²⁶

Dado que a progressão da LADA é mais lenta que na DM1 existe uma enorme janela de oportunidade para intervenção terapêutica nestes doentes, podendo-se alterar a história natural da doença. Contudo, são necessários mais estudos randomizados neste grupo prevalente de doentes.

Conclusão

No estudo efetuado, a prevalência de LADA é inferior à descrita na literatura. Presumivelmente o número de doentes diagnosticados com LADA seria superior, contudo em alguns deles não terão sido pedidos auto anticorpos e noutros à data de avaliação na Unidade de Diabetologia, possivelmente já teriam autoanticorpos negativos.

Apesar da prevalência de LADA ser elevada, existem apenas alguns estudos que avaliam possíveis intervenções terapêuticas nestes doentes. É importante salientar que as estratégias terapêuticas referidas contrastam com a abordagem na DM2. Qualquer terapêutica nos doentes com LADA deve ter como objetivo, não só a otimização do controlo metabólico, mas também a preservação da função residual da célula β .

O seguimento de doentes com LADA necessita de estratégias dirigidas, contudo atualmente são escassos os dados de ensaios randomizados. A compreensão holística da fisiopatologia da doença permite uma abordagem mais dirigida e eficaz. ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: Daniela Alves - dmdalves11@gmail.com
Serviço de Medicina Interna, Hospital Amato Lusitano, Castelo Branco, Portugal

Recebido: 13/09/2016

Aceite: 01/11/2016

REFERÊNCIAS

- Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Drugs Future*. 2011;36:847.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-13.
- Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RD, Danish Diabetes Academy W, Workshop S. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;32:843-52.
- Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:932-8.
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006;29:970-5.
- Guelho D, Carvalheiro M. Diabetes mellitus - Â 'continuum' fisiopatológico. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;8:44-9.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433-7.
- Lukacs K, Hosszofalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia*. 2012;55:689-93.
- Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:971-4.
- Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes*. 2005;54 (Suppl 2):S68-72.
- Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. 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;32:245-50.
- Ostergaard JA, Laugesen E, Leslie RD. Should there be concern about autoimmune diabetes in adults? Current evidence and controversies. *Curr Diab Rep*. 2016;16:82.
- Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3032-8.
- Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W, Ning G, Huang G, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*. 2013;62:543-50.
- Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrell B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:237-44.
- Andersen CD, Bennet L, Nystrom L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L, et al. Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy. *Diabetologia*. 2013;56:252-8.
- Falorni A. Immunologic and genetic aspects of latent autoimmune diabetes in the adult. *Minerva Endocrinol*. 2003;28:297-312.
- Szepietowska B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Kretowski A, Gorska M, Szelachowska M. Endocrine autoimmunity in patients with Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) - association with HLA genotype. *Endokrynol Pol*. 2016;67:197-201.
- Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3759-65.
- Kucera P, Novakova D, Behanova M, Novak J, Tlaskalova-Hogenova H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003;133:139-43.
- Poudel RR. Latent autoimmune diabetes of adults: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 (Suppl 1):S41-6.
- Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2115-21.
- Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S246-52.
- Dupre J. Glycaemic effects of incretins in Type 1 diabetes mellitus: a concise review, with emphasis on studies in humans. *Regul Pept*. 2005;128:149-57.
- Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, Meloche M, Shapiro RJ, Warnock GL, et al. Effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation*. 2007;83:24-8.
- Robert S, Korff H, Gysemans C, Mathieu C. Antigen-based vs. systemic immunomodulation in type 1 diabetes: the pros and cons. *Islets*. 2013;5:53-66.