

Latent Autoimmune Diabetes of the Adult – Revisão de uma Entidade Subdiagnosticada

Latent Autoimmune Diabetes of the Adult – Review of an Underdiagnosed Entity

A. Corte Real^{1,2}, J. Louro^{1,2}, M. Ricciulli^{1,2}

1 – Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Oeste – Hospital de Caldas da Rainha, Caldas da Rainha, Portugal.

2 – Unidade Integrada de Diabetes, Centro Hospitalar do Oeste – Hospital de Caldas da Rainha, Caldas da Rainha, Portugal.

Resumo

A *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* é um subtipo de diabetes do adulto que tem por base um processo autoimune tipicamente mais insidioso do que acontece na *Diabetes Mellitus* tipo 1 clássica e, por isso, sem necessidade de insulino-terapia ao diagnóstico. Fenotipicamente muitos doentes aproximam-se ao da *Diabetes Mellitus* tipo 2, pelo que o diagnóstico pode ser desafiante e a prevalência da patologia está certamente subestimada. O diagnóstico diferencial com *Diabetes Mellitus* tipo 2 é feito pelo doseamento de autoanticorpos pelo que a suspeição do diagnóstico é a chave. A correta abordagem terapêutica tem implicações importantes no curso natural da doença e cada vez mais, pela heterogeneidade destes doentes, a abordagem individualizada é fundamental.

Esta revisão pretende resumir a evidência científica disponível no que diz respeito à epidemiologia, *background* genético, fisiopatologia e apresentação clínica, propondo uma abordagem diagnóstica e salientando algumas particularidades terapêuticas e as suas implicações no *follow-up* destes doentes.

Palavras-chave: LADA; diabetes; autoimune; adulto; autoanticorpos

Abstract

Latent Autoimmune Diabetes of the Adult is a subtype of adult diabetes that is based on an autoimmune process, typically more insidious than what happens in classic type 1 Diabetes and, therefore, does not require insulin therapy at diagnosis. Phenotypically, many patients are similar to those with type 2 Diabetes, so the diagnosis can be challenging, and the prevalence of the pathology is certainly underestimated. Differentiation for type 2 Diabetes is made through the determination of autoantibodies, so the suspicion of diagnosis is the key. The correct therapeutic approach has important implications for the natural course of the disease and, due to the heterogeneity of these patients, the individualized approach is essential.

This review aims to summarize the scientific evidence available with regard to epidemiology, genetic background, pathophysiology and clinical presentation, proposing a diagnostic approach and highlighting some therapeutic features to be taken into account and their implications for the follow-up of these patients.

Keywords: LADA; diabetes; autoimmune; adult; autoantibodies

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Ana Catarina Simões Corte Real
Serviço de Medicina Interna
Hospital de Caldas da Rainha
Rua Diário de Notícias
2500-176 Caldas da Rainha
Portugal
E-mail: anacatarinacortereal@gmail.com

> INTRODUÇÃO

A Diabetes autoimune traduz-se pela presença de autoanticorpos em circulação, dirigidos à célula β com consequente destruição progressiva dos ilhéus pancreáticos e déficit de produção de insulina.⁽¹⁻²⁾ Estes doentes caracterizam-se tipicamente por um déficit absoluto de insulina apresentando-se ao diagnóstico com necessidade imediata de insulino-terapia. Contudo, dentro do grupo de doentes com Diabetes de etiologia autoimune encontram-se alguns indivíduos, em idade adulta, com

o chamado late onset, cujo processo autoimune é menos intenso do que na Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) clássica, partilhando muitas características e alguma da fisiopatologia da Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2).⁽²⁻³⁾ Uma característica fundamental, para além da manifestação mais tardia da doença, é o facto destes doentes não apresentarem necessidade de insulino-terapia à data do diagnóstico sendo classificados como *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA).⁽²⁻³⁾ Esta terminologia tem sido alvo de discussão entre vários autores. Em 2019 a Organização Mundial de Saúde, no seu *report* da Classificação da Diabetes *Mellitus*, incluiu estes doentes num grupo distinto dos com DM1 e DM2 incluindo-os no grupo das “Formas Híbridas de Diabetes”.⁽⁴⁾ No consenso de 2022, a *American Diabetes Association* considerou que estes doentes devem ser classificados como DM1, ressaltando ser comum e aceitável o uso da terminologia LADA na prática clínica dado enfatizar o *awareness* para a fisiopatologia da doença numa população de doentes adultos e, com isso, antecipar a introdução da insulino-terapia nestes doentes em particular.⁽⁵⁾

A LADA é uma doença heterogénea do ponto de vista genético, imunológico, fisiopatológico e de fenótipo, pelo que representa um *continuum* entre os dois polos que são a DM1 e a DM2.^(3, 6-8) Por ocorrer, por vezes, em adultos com fenótipo clínico muito sugestivo de DM2, é muito importante a elevada suspeição clínica, particularmente face à prevalência não desprezável na população, sendo provavelmente subvalorizada.⁽⁹⁾ Foi neste contexto que, em 2005 a *Immunology of Diabetes Society* estabeleceu, para o diagnóstico de LADA, a presença de 3 critérios:⁽¹⁰⁾

- Adultos >30 anos ao diagnóstico;
- Ausência de necessidade de insulina por >6 meses após o diagnóstico;
- Presença de autoanticorpos dirigidos à célula β (qualquer que seja o título, número de anticorpos envolvidos ou epítomos-alvo).

> EPIDEMIOLOGIA

A LADA representa 2-12% de todas as formas de diabetes na população adulta, sendo, por isso, a forma mais frequente de diabetes autoimune no adulto.^(8, 10-18)

É mais frequente nos caucasianos e apresenta discrepância geográfica com uma prevalência superior nos países do norte da Europa já que foi reportada em 10,1% dos doentes com DM2 na Noruega, 10% no Reino Unido e 9,3% na Finlândia, contrapondo com uma incidência de 4,4% em Itália.^(1, 8, 10-17) Curiosamente, também na China se encontraram diferenças significativas entre o nor-

te e o sul, com incidência mais elevada no norte comparativamente ao sul.^(12, 16, 18)

Os estudos não são concordantes quanto à predominância de género, parecendo contudo, ser mais prevalente no género feminino.⁽¹⁾

> BACKGROUND GENÉTICO

É indiscutível a partilha de características genéticas da LADA quer com a DM1 clássica quer com a DM2.

Frequentemente estes doentes são portadores do genótipo HLA-DQB1, tão característico dos doentes com o diagnóstico de DM1 clássica, haplotipo que, na LADA, confere risco acrescido para um fenótipo de evolução rápida para insulino-pénia.⁽³⁾ Da mesma forma são comuns, tal como na DM1 clássica, outras variantes genéticas como sejam as relacionadas à proteína da tirosina fosfatase porção do não-recetor 22 (PTPN22), ao fator de transcrição e activador 4 (STAT4), do antigénio 4 associado aos linfócitos T citotóxicos (CTL4), ao recetor α da interleucina 2 (IL2RA) ou ainda da transcrição da própria insulina.^(3, 19-21)

Por outro lado, na LADA, está documentada a forte associação com fator de transcrição *7-like 2* (TCF7L2), tal como nos diabéticos do tipo 2.^(1, 2) Por isso, até ao momento, mais do que ser identificada uma variante genética patognomónica da LADA, encontra-se sim uma miscelânea de variações genéticas que condicionam um fenótipo mais predominantemente “DM1-like” ou “DM2-like”.⁽²²⁾

> FISIOPATOLOGIA E AUTOANTICORPOS

Do ponto de vista fisiopatológico, parece haver um processo muito semelhante ao que acontece na DM1 clássica, com infiltração de linfomorfonucleares no pâncreas exócrino condicionando um processo de insulite, disfunção e apoptose das células β , contudo de uma forma menos agressiva, levando a uma progressão mais insidiosa para a falência da célula β .^(3, 6, 8) No entanto, apesar de na sua génese a LADA ter início num processo autoimune incipiente, verifica-se, concomitantemente, um fenómeno de insulino-resistência resultante do síndrome metabólico, ainda que menos determinante do que na DM2. Esta insulino-resistência promove um *stress* acrescido ao nível das células β , contribuindo para o processo de insulite e falência acelerada do pâncreas exócrino.^(6, 8) É neste contexto que a intervenção ao nível do estilo de vida poderá ter também aqui algum papel, apesar de menos relevante do que na DM2.⁽⁶⁾ Um exemplo paradigmático são os doentes portadores do

HLA DR4/4 que parecem ter uma tendência aumentada para o excesso de peso/obesidade pelo que, particularmente nestes, uma intervenção ao nível do estilo de vida pode ter um efeito importante no curso natural da doença, tal como sugeriram alguns estudos realizados no norte da Europa. ^(8, 23)

Os autoanticorpos são o determinante que melhor distingue a DM1 e a LADA da DM2. Os mais estudados até ao momento são os anticorpos anti-insulina (IAA), anti-glutamato descarboxilase (GADA), anti-tirosina fosfatase (IA2) e os anti-transportador do zinco na isoforma 8 (ZnT8). Na LADA, os anticorpos mais frequentes são os GADA, positivos em 90% dos casos, podendo contudo negativar ao longo do tempo de seguimento dos doentes. ⁽¹⁻²⁾ Por outro lado, os anticorpos anti-IAA, anti-IA2 e anti-ZnT8 são raros ao contrário do que acontece na DM1 clássica. ^(1, 3) No estudo Action LADA, que reuniu alguns centros europeus, verificou-se que 24,1% dos doentes incluídos tinham dupla positividade para autoanticorpos, em associações variáveis. ⁽¹²⁾ Noutro estudo, documentou-se ainda uma possível associação entre o padrão de autoimunidade e o fenótipo dos doentes: os que tinham positividade apenas para o anticorpo anti-IA2 exibiam um fenótipo mais próximo da DM2; os doentes que tinham positividade para o IA2 e para GADA tinham um fenótipo mais próximo da DM1 clássica. ⁽¹⁴⁾

Assim, a LADA partilha dos mesmos autoanticorpos que a DM1 clássica, contudo, comparativamente a esta, em menores títulos e com menor associação de autoanticorpos em circulação. ⁽³⁾ Estes títulos mais baixos de anticorpos em circulação estão associados a um decréscimo mais insidioso da produção de insulina (medido pelos níveis de peptídeo C) comparativamente ao que acontece na DM1 clássica. ⁽²⁾ É por este motivo que vários autores sugerem que os títulos de GADA poderão funcionar não só como um bom marcador da presença do processo autoimune em curso, como também da magnitude deste processo. ^(2, 6, 22) Está demonstrado que indivíduos com positividade apenas para GADA têm habitualmente uma idade mais tardia ao diagnóstico, por outro lado, aqueles com títulos mais elevados de GADA ou com positividade para mais do que 1 autoanticorpo, são habitualmente mais novos, têm um IMC mais baixo e apresentam uma progressão mais rápida para insulino-pénia e consequente necessidade de insulino-terapia, aproximando-se muito mais do fenótipo dos doentes com DM1 clássica. ^(1, 3, 7-8, 23-24) Perante doentes com títulos elevados de autoanticorpo GADA, consegue-se sinalizar aqueles que poderão vir a evoluir de uma forma mais acelerada para insulino-pénia e terão por isso pior res-

posta à terapêutica não insulínica. Por outro lado, estes doentes, tal como aqueles que apresentam positividade múltipla, têm menor probabilidade de seronegativar ao longo do tempo, ao contrário do que acontece com aqueles que, à data do diagnóstico, têm de base um título baixo de anticorpo GADA. ⁽²³⁾

Dados retirados do *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) mostravam que nos doentes inicialmente diagnosticados com DM2 e que depois positivaram para GADA, 84% veio a necessitar de insulino-terapia em 6 anos, ao contrário do que aconteceu nos 14% dos DM2 que eram negativos para a presença dos autoanticorpos GADA. ⁽²⁵⁾ No estudo *Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes* (NIRAD 7) este número foi de 44% vs. 22% aos 7 anos. ⁽²²⁾

> HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A LADA pode ocorrer em adultos com fenótipo de DM2 e é fundamental perceber que a obesidade, *per si*, não deve excluir a suspeição clínica para LADA, já que existem cada vez mais diabéticos obesos que concomitantemente apresentam estes autoanticorpos em circulação, traduzindo assim, a par da sua natural resistência à acção da insulina, um processo autoimune subjacente e devendo por isso ser classificados como LADA e não como DM2. ^(1, 6, 22)

Comparando o fenótipo clínico e a evolução natural destes doentes com aqueles com o diagnóstico de DM2, os doentes com o diagnóstico de LADA têm por norma um índice de massa corporal (IMC) mais baixo, uma hipertensão arterial (HTA) de mais fácil controlo, apresentam níveis mais altos de HDL e mais baixos de triglicéridos e de colesterol total, como evidenciado nos estudos NIRAD, *Nord-Trøndelag Health Study* (HUNT) e *Action LADA*. ^(1-2, 11-13, 22) Para além disso, os doentes com títulos mais altos de GADA parecem aproximar-se mais do fenótipo da DM1 já que são mais jovens, têm um IMC mais baixo e doseamentos mais baixos de peptídeo C, com progressão mais rápida para insulino-terapia. ⁽²⁾ Em contraponto, os doentes com títulos mais baixos têm habitualmente um IMC mais alto, maior grau de dislipidémia, HTA de mais difícil controlo e maior prevalência de síndrome metabólica, associando-se a maior insulino-resistência, tendo níveis mais altos de peptídeo C e uma progressão mais insidiosa para necessidade de insulino-terapia – Quadro I. ⁽²⁾

É também importante salientar a frequência da associação desta entidade – LADA – com outras doenças autoimunes, em particular a patologia tiroideia autoimune e

Quadro I - Características clínicas frequentemente encontradas na DM1 clássica, LADA e DM2 [Adaptado de *Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management* ⁽²⁾ e de *Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons* ⁽³⁾].
 Legenda: DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1; LADA – *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2.

	DM1 clássica	LADA	DM2
História familiar de Diabetes	pode haver	pode haver	frequente
Idade ao diagnóstico	infância/adolescência	variável (maioritariamente 30-50 anos)	mais frequente na idade adulta*
Índice de massa corporal	geralmente normal/baixo	variável	excesso de peso/obesidade
Perfil lipídico	frequentemente normal	dislipidemia ocasional	dislipidemia é frequente
Complicações agudas da Diabetes ao diagnóstico	muito frequente	pouco frequente	muito pouco frequente
Níveis de peptídeo C ao diagnóstico	baixos/indoseáveis	baixos/ainda preservados	preservados/
aumentados	II	Active, not recruiting	Stockholm, Sweden
Função da célula β pancreática	nenhuma a mínima	nenhuma a mínima (decrésimo indolente da função)	aumentada, normal ou diminuída
Sensibilidade à insulina	normal	normal/algo diminuída (se síndrome metabólico associado)	diminuída
Autoanticorpos	+++	++	0
Risco de complicações crônicas da Diabetes presentes ao diagnóstico	baixo	baixo	alto
Doenças autoimunes concomitantes	frequente	frequente	raro

*Padrão etário em perfil de mudança dado o aumento da prevalência da obesidade e síndrome metabólico em idades cada vez mais precoces.

a Doença Celíaca. Buzzeti *et al.* estudaram a primeira associação e constataram que os doentes com o diagnóstico de LADA tinham mais do dobro da frequência de anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) comparativamente aos doentes com DM2 (27% vs. 10,5%, respetivamente). ⁽²⁶⁾ Um outro grupo encontrou, no estudo NLRAD 6, que os doentes com títulos mais altos de GADA não só tinham maior prevalência dos anticorpos anti-TPO como também um perfil de autoimunidade mais agressivo, particularmente no género masculino, motivo pelo qual os autores concluem que deve ser feito um *screening* para outros autoanticorpos, de acordo com o título de GADA e o género do doente. ⁽²⁷⁾ No que diz respeito à doença celíaca, Kucera *et al.* reportaram uma incidência de anticorpos anti-gliadina de 19% no grupo LADA vs 3,5% no grupo DM2. ⁽²⁸⁾ Destacar também uma frequência aumentada de outros autoanticorpos como o anti 21-hidroxilase e 17-hidroxilase. ⁽¹⁾ Assim, alguns autores sugerem que, nos doentes com diagnóstico de LADA e com altos títulos de GADA ou com positividade para mais do que um autoanticorpo ao diagnóstico, devem ser rotineiramente rastreados para doença tiroideia e deve existir particular atenção para quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir a co-existência de outras doenças autoimunes nestes doentes. ⁽²²⁾

> ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Dada a ausência de insulinopénia na apresentação inicial destes doentes e o facto do diagnóstico diferencial com DM2 ser feito pelo doseamento dos autoanticorpos, vários autores advogam que, teoricamente, a grande maioria dos doentes com o diagnóstico inaugural de DM2 deverá deve realizar doseamento do GADA, marcador imune com maior sensibilidade para exclusão de LADA. ^(2, 6, 29) Se o marcador for positivo deve progredir-se para o doseamento do peptídeo C no sentido de dirigir a abordagem terapêutica. Se o anticorpo for negativo, então assumir o diagnóstico de DM2, exceto se houver suspeita elevada de LADA e, nesse caso, dosear os restantes autoanticorpos (IAA, IA2 e ZnT8A). Se estes anticorpos forem positivos, deve assumir-se o diagnóstico de LADA e progredir para doseamento do peptídeo C para dirigir a abordagem terapêutica – Figura 1. ⁽²⁹⁾ Caso a realidade socioeconómica seja uma condicionante, poderá optar-se, em primeira fase, pelo recurso ao doseamento do peptídeo C, cujos níveis ao diagnóstico são tipicamente indoseáveis na DM1 clássica, normais/baixos na LADA e normais/altos na DM2, devendo ser sempre medida em simultâneo a glicémia, de forma a garantir que se encontra no intervalo de euglicémia

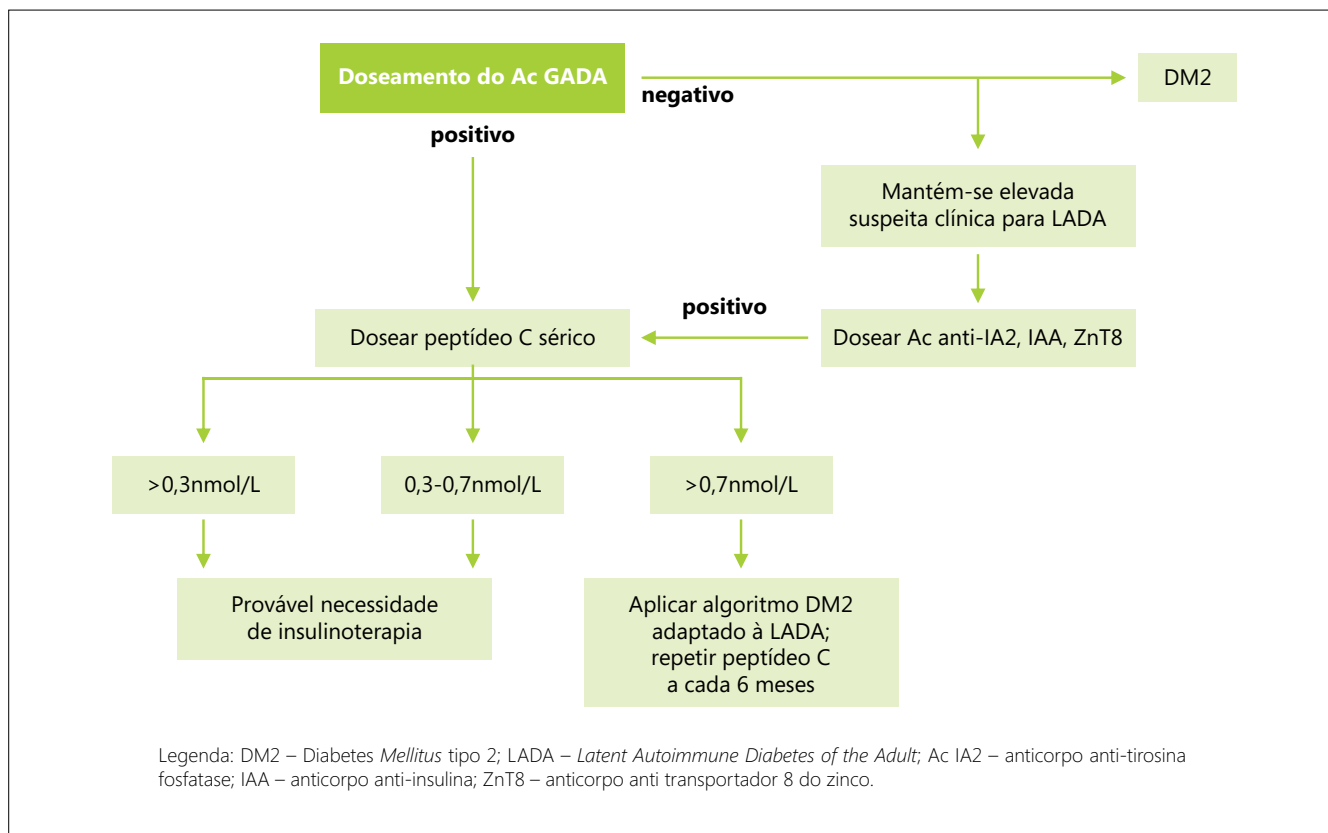


Figura 1 - Proposta de abordagem diagnóstica da LADA (Adaptado de *Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement from an International Expert Panel*).⁽³⁰⁾

(80 – 180mg/dL), evitando viés na interpretação dos níveis do peptídeo C.⁽²⁾ Nos doentes com níveis mais baixos de peptídeo C, dever-se-á prosseguir para doseamento de autoanticorpos, nomeadamente do GADA. Neste cenário de restrição de custos, pelo menos nos doentes com diagnóstico de DM2 e com história familiar de DM1 ou de doença autoimune (DAI), IMC normal ou < 27kg/m², < 60 anos e controlo metabólico difícil deverá ser doseado o anticorpo GADA. Os autores consideram ainda que estas orientações deverão sempre ser ajustadas à realidade de cada centro e ao doente em particular, contudo é fundamental que haja uma suspeita diagnóstica de forma a contrariar o subdiagnóstico da LADA.⁽²⁹⁾

> **COMPLICAÇÕES MICRO E MACROVASCULARES**

Até ao momento existe pouca evidência científica nesta área. Relativamente às complicações microvasculares, os estudos desenvolvidos mostraram, que os doentes com LADA tinham menor prevalência de retinopatia e nefropatia.⁽³⁰⁻³¹⁾ Todavia é de destacar que estes estudos comparam doentes com o diagnóstico recente (< 5

anos) de LADA vs. DM2. É sabido que habitualmente a DM2 é tardiamente diagnosticada, estando nessa altura já os doentes cronicamente expostos à hiperglicémia pelo que o tempo de *follow-up* nestes estudos constitui provavelmente um viés importante na análise. Por outro lado, numa subanálise do estudo BOTNIA que incluiu doentes com tempo de diagnóstico > 5 anos, concluiu-se que os doentes com LADA tinham um risco acrescido de retinopatia e de neuropatia comparativamente com os DM2, apesar do menor risco de nefropatia.⁽³²⁾ No que diz respeito às complicações macrovasculares, e apesar do que inicialmente poderia ser postulado já que os doentes com LADA têm menor prevalência de Dislipidémia e de HTA, dois fatores de risco cardiovascular *major*, na realidade vários estudos mostraram uma incidência de eventos cardiovasculares semelhante à dos doentes com o diagnóstico de DM2.⁽³¹⁻³³⁾ Neste contexto pensa-se que nos doentes com LADA poderão estar envolvidos também outros mecanismos fisiopatológicos ainda por esclarecer.⁽²⁵⁾ Em suma, no que diz respeito às complicações micro e macrovasculares, é urgente que se desenvolvam mais estudos com maiores coortes e maior tempo de *follow-*

-up de forma a esclarecer a sua real incidência, mecanismos fisiopatológicos envolvidos e assim otimizar a abordagem destes doentes.

> ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Uma vez que o processo fisiopatológico de destruição imune das células β é mais lento do que se verifica na DM1 clássica, na LADA temos uma janela de oportunidade terapêutica na intervenção precoce de forma a atrasar a velocidade de perda de células β e com isso mudar a história natural da doença.⁽²⁻³⁾ Por definição, na LADA, à data do diagnóstico, ainda existem células β funcionantes, dado que os doentes se mantem > 6 meses sem necessidade de insulino-terapia, ao contrário do que acontece na DM1 clássica.⁽²⁹⁾

Controlo do Processo Imune

Partindo do pressuposto de a LADA se tratar de uma DAI, têm sido feitas várias tentativas terapêuticas dirigidas ao controlo do processo autoimune em evolução. Várias moléculas foram estudadas (ciclosporina, anticorpos anti-CD20 e anti-CD3, terapêutica monoclonal dirigida a antigénios específicos como o GADA ou a pró-insulina), sendo os resultados pouco animadores no controlo do processo autoimune de base e com importantes efeitos secundários associados, pelo que atualmente estas opções não constituem armas terapêuticas usadas na prática clínica.^(1, 22)

Insulina

É consensual entre os vários autores que, nos doentes com LADA e níveis baixos de peptídeo C circulante, a insulina é o *gold standard* da terapêutica.^(22, 34) O *timing* do seu início é ainda uma das grandes questões por responder, particularmente nos doentes com níveis de peptídeo C não muito baixos ao diagnóstico.⁽²⁹⁾ Alguns estudos sugerem que o início precoce da insulino-terapia pode ter benefício na preservação da célula β , quer seja porque a administração de insulina exógena diminui a ativação da célula β , bem como a glucotoxicidade e assim diminui o grau de insulite, quer seja por eventualmente induzir um *shift* na resposta Th1 para Th2 mediada pelos linfócitos T reguladores.^(3, 18, 31, 35-37) Por todos estes motivos, a insulina continua a ser o grande pilar da abordagem terapêutica na LADA, permanecendo a dúvida quanto ao seu benefício nos doentes com níveis circulantes de peptídeo C ainda preservados.⁽²⁹⁾

Sulfonilureias

Esta classe atua por estimulação da libertação de insulina pela células β , mecanismo esse que, particularmente nestes doentes, parece incrementar o *stress* oxidativo nos ilhéus de Langerhans com conseqüente apoptose celular e exaustão pancreática.⁽³⁸⁾ Alguns autores sugerem ainda que a própria estimulação da libertação de insulina endógena poderá, de alguma forma, aumentar a expressão de autoantígenos e potenciar desta forma a expressão de autoanticorpos.⁽³⁸⁻³⁹⁾ Assim, relativamente às sulfonilureias, vários estudos têm sustentado a hipótese de que estes fármacos devem ser contraindicados nos doentes com LADA.⁽²⁹⁾

Sensibilizadores da Insulina

O racional para a utilização desta classe farmacológica parte, principalmente, da enorme heterogeneidade de doentes que estão incluídos na LADA. Naqueles em que existe maior predomínio de insulino-resistência tendendo para um fenótipo mais próximo da DM2, os sensibilizadores da insulina podem ter um papel na facilitação da ação da insulina. Por outro lado, por regra, os doentes com LADA, à data do diagnóstico, acabam por já estar medicados com metformina por serem inicialmente diagnosticados como tendo DM2 e, até ao momento, não parece haver evidência contra a sua utilização.⁽²⁹⁾ É neste contexto que a metformina tende a ser utilizada na prática clínica, na tentativa de utilizar o seu efeito insulinosensibilizador, a par do seu benefício na redução do peso e dos níveis séricos de LDL, apesar de continuarmos sem estudos publicados até ao momento em doentes com LADA.^(29, 35)

Quanto às tiazolidinedionas, um estudo em roedores sugeriu que a classe possa ter um papel protetor na redução do *stress* oxidativo e da apoptose.⁽³⁵⁾ Foi realizado um estudo com a rosiglitazona em contexto clínico tendo-se documentado uma diminuição da progressão da falência da célula β em doentes com LADA, quando adicionado à insulina, num período de *follow-up* de 18 meses, contudo não devemos desprezar os seus efeitos secundários nomeadamente ao nível do aumento de peso, o risco de fraturas atípicas ou de edema da mácula.^(29, 40)

É ainda sugerido na literatura que quer as tiazoglitenedionas quer a metformina poderão ter um papel de facilitação da proliferação de células β e redução da inflamação, hipótese que exige estudos adicionais.⁽²²⁾

Incretinas

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) estão bastante bem estudados nos doentes com DM2, com reconhecido grau de segurança e tolerabilidade. O interesse desta classe, nos doentes com LADA, surgiu quando saíram os primeiros dados obtidos em doentes com DM2 que sugeriam que os iDPP4 tinham um efeito protetor na função das células β , ao mesmo tempo que pareciam reduzir o estado de insulite. ⁽³⁾ Assim, alguns estudos foram realizados nos doentes com LADA em que foram utilizadas a sitagliptina, saxagliptina e a linagliptina, tendo todos eles reforçado o benefício da classe nestes doentes, já que atenuaram o grau de declínio do peptídeo C. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Com base nestes dados, na literatura é consensual no uso da classe nos doentes com LADA.

Quanto aos agonistas da péptido 1 glucagon-like (aGLP1), existem poucos estudos em doentes com o diagnóstico de LADA, provavelmente por se tratarem de fármacos mais recentes. Dos dois estudos disponíveis, um deles fez uma análise post-hoc com o dulaglutido, que documentou uma melhoria no controlo metabólico e um incremento da função da célula β . ⁽⁴⁴⁾ Em contraponto, foi publicado um outro estudo, que incluiu apenas 19 doentes, que testou o liraglutido e o exenatido e ambas as moléculas tiveram pior desempenho no controlo metabólico dos doentes portadores de autoanticorpos para GADA e/ou IA2 comparativamente aos doentes com o diagnóstico de DM2. ⁽⁴⁵⁾ Da mesma forma, até ao momento ainda não foi esclarecido se existe efetivamente um potencial papel de preservação da célula β tal como se documentou na DM2, bem como os benefícios em termos de *outcomes* cardiovasculares. Por extrapolação do que foi observado na DM2, vários autores defendem o uso da classe na LADA, particularmente nos doentes que se aproximam mais do fenótipo “DM2-like”, que têm com peptídeo C preservado/intermédio e que têm doença aterosclerótica documentada. ^(29, 34, 46)

Assim, as incretinas e particularmente os iDPP4 parecem ter um potencial efeito de alteração do curso da história natural da LADA podendo constituir excelentes terapêuticas, apesar da necessidade de mais estudos.

Inibidores do Co-transportador Sódio-Glicose 2 (iGLT2)

Os dados preliminares em roedores mostraram um provável papel na regeneração das células β tendo-se verificado os mesmos resultados em doentes com DM1, a par de se ter provado serem seguros e eficazes, pelo que a

hipótese de um eventual benefício em doentes com LADA não pode ser posto de parte. ⁽²⁹⁾ Apesar de até ao momento não existirem estudos nesta coorte de doentes em particular, na verdade dado o baixo risco de hipoglicémia, os benefícios ao nível da perda ponderal e ainda os *outcomes* cardiovasculares observados na população com ou sem DM2, alguns autores têm defendido o seu uso *off-label*. ^(34, 47) Ressalvar, contudo, a necessidade de vigiar mais apertadamente a eventual evolução para cetoacidose euglicémica, particularmente nos doentes com doseamentos de peptídeo C intermédio ou baixo e que ainda não estão sob insulino-terapia. ^(29, 34)

Assim, em 2020, um painel internacional de peritos publicou um consenso onde defende que, pelo facto de ter sido aprovado o uso da classe em doentes quer com DM2 quer com DM1 (neste subgrupo particularmente naqueles com excesso de peso), esta terapêutica poderá ser promissora nos doentes com LADA. ⁽²⁹⁾

Vitamina D

Partindo dos dados epidemiológicos em que se observa uma maior incidência de LADA nas regiões mais a norte onde o tempo de luz solar é menor, têm sido feitos alguns estudos para avaliar a influência da Vitamina D no curso da história natural de LADA, partindo do pressuposto de que baixos níveis de vitamina D poderão estar associados a maior incidência de LADA. Um grupo estudou a influência da reposição da vitamina D nestes doentes e documentou que no grupo em que foi administrada vitamina D + insulina, os níveis de peptídeo C mantiveram-se estáveis ou até aumentaram em 70% dos doentes, ao contrário do que se verificou nos 22% do grupo controlo (apenas insulina). ⁽⁴⁷⁾ Apesar da escassez de evidencia científica, alguns estudos sugerem que os doentes com LADA poderão beneficiar da reposição de vitamina D, particularmente naqueles em que é documentado um défice desta vitamina. ⁽²²⁾

Abordagem Terapêutica na Prática Clínica e Follow-up: Pontos-Chave

Em 2020 um painel de peritos internacionais publicou um conjunto de recomendações na abordagem dos doentes com LADA e que veio tentar uniformizar a gestão destes doentes. ⁽²⁹⁾ Dividiu a abordagem terapêutica em função do nível de peptídeo C circulante (como forma de traduzir a maior ou menor reserva pancreática e, desta forma, a maior ou menor aproximação ao fenótipo DM2-like ou “DM1-like” do doente). Assim, se doseamento do peptídeo C:

- < 0,3nmol/L: considerar insulino-terapia em esquema de forma semelhante à DM1 clássica (frequentemente necessidade de basal-bólus);
- 0,3 - 0,7nmol/L: área cinzenta, onde a individualização da abordagem terapêutica deverá ser a regra; ponderar insulino-terapia e terapêutica não insulínica adaptando algumas das recomendações da ADA/EASD, contudo evitando sempre fármacos indutores de exaustão das células β ; reavaliar os níveis de peptídeo C a cada 6 meses, pelo menos;
- > 0,7nmol/L: considerar uma adaptação do algoritmo da ADA/EASD, mas vigiar de perto a evolução dos níveis de peptídeo C para sinalizar precocemente necessidade de insulino-terapia a curto prazo.

Apresentando a LADA um espectro tão alargado de doentes com diferentes fenótipos, é fundamental que seja feita uma avaliação completa e individualizada de forma a potenciar a terapêutica disponível. Além das medidas de estilo de vida, como a correção de erros alimentares e a prática de exercício físico, a abordagem farmacológica poderá passar pelo uso da metformina (particularmente se apresentarem excesso de peso/obesidade), iDDP4, aGLP1 particularmente se doença cardiovascular documentada, iSGLT2 principalmente se o doente tem insuficiência cardíaca ou doença renal (não esquecendo a vigilância do cetoacidose euglicémia se níveis mais reduzidos de peptídeo C) ou ainda as tiazoglitazonas em casos selecionados. ⁽²⁹⁾ As sulfonilureias estão contraindicadas. A insulino-terapia deverá ser iniciada mais cedo do que é feito na DM2 e, caso ainda não tenha sido introduzida ou se suspeite de falência terapêutica, deverá vigiar-se os níveis de peptídeo C como forma de antecipar a necessidade de iniciar a terapêutica a curto prazo. ⁽⁴⁷⁾

Em suma, nos doentes com LADA, é fundamental que a abordagem terapêutica se centre não só no controlo metabólico mas também na preservação das células β , não esquecendo que apesar destes doentes apresentarem menos fatores de risco, observamos sensivelmente o mesmo número de eventos cardiovasculares, pelo que é importante controlar os vários fatores de risco modificáveis e rastrear as complicações vasculares da Diabetes.

Do ponto de vista de *follow-up*, deve ressaltar-se ainda a importância de vigiar ativamente e de forma rotineira a função tiroideia, vitamina B12, vitamina D e rastreio da doença celíaca (pelo menos uma vez e sempre que clinicamente justificável), rastreando sistematicamente sinais e sintomas que possam levantar a suspeita de outra DAI concomitante, a par das avaliações laboratoriais habituais na DM2. ^(10, 30) Dados os estudos existentes, poderá igualmente ser considerado o doseamento de vitamina D e a sua reposição em caso de défice.

> QUESTÕES POR RESPONDER

Como foi referido previamente, muitas questões estão ainda por responder, reforçando a necessidade urgente de mais investigação científica neste subtipo particular de Diabetes. Algumas das questões ainda em aberto passam por perceber:

- Qual a real incidência da patologia a nível nacional, europeu e mundial;
- Qual o real *background* genético destes doentes, qual a sua relação com a enorme heterogeneidade fenotípica e como conseguir categorizá-los dentro do espectro alargado que é a LADA;
- A relação entre os títulos dos autoanticorpos e o tempo até à necessidade de insulina;
- O risco cardiovascular nestes doentes e a sua semelhança aos doentes com DM2; mais processo inflamatório envolvido?
- Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas patologias autoimunes associadas nestes doentes;
- Novas classes de fármacos – que papel na LADA? Os mesmos benefícios cardiorrenais?
- Fármaco modificador de doença dirigido à etiopatogenia? Quando?

> CONCLUSÃO

Fenotipicamente, os doentes com LADA podem aproximar-se muito à DM2, pelo que o diagnóstico pode ser desafiante e a prevalência da patologia está certamente subestimada. O diagnóstico diferencial com a DM2 é feito pelo doseamento de autoanticorpos. Como tal o diagnóstico de LADA exige suspeição clínica e abordagem individualizada, dada a enorme heterogeneidade dos doentes. Apesar da escassez de estudos neste subgrupo de doentes, alguns dados evidenciam particularidades terapêuticas e de *follow-up* que deverão ser tidas em conta, pelo que o *awareness* dos clínicos para esta patologia é fundamental. Um diagnóstico precoce e uma abordagem correta tem importantes repercussões na história natural da doença. <

Conflitos de interesses/Conflicts of interests:

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses./
The authors declare that they have no conflicts of interests.

Patrocínios/Sponsorships:

Os autores declaram que não tiveram patrocínios para a realização deste trabalho./*The authors declare that they had no sponsorships for this work.*

BIBLIOGRAFIA

1. Alves D, Kachan B, Carboni C, Mariano P, Calmeiro ME, Silva R. LADA numa Unidade Integrada de Diabetes. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2016; 23(4): 22-25.
2. Peralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018; 42: 451-464.
3. Pozzilli P, Peralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab*. 2018; 33: 147-159.
4. World Health Organization, editor. *Classification of Diabetes Mellitus 2019*. ISBN: 978-92-4-151570-2.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(Suppl. 1): S17-S38.
6. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019; 10: 320.
7. Yang L, Liu X, Liang H, Cheng Y, Huang G, Chou Z. Pathophysiological characteristics in patients with latent autoimmune diabetes in adults using clamp tests: evidence of a continuous disease spectrum of diabetes. *Acta Diabetologica*. 2019; 56: 1217-1224.
8. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Chou Z. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36: 3205-3223.
9. Holt IG, DeVires JH, Hess-Fisch I, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021; 44: 2589-2625.
10. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005; 48: 2206-2212.
11. Naik RG, Brooks-Worrel BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(12): 4635-4644.
12. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou AS, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013; 36: 908-913.
13. Radtke MA, Midthjell, 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: 245-250.
14. Maddaloni E, Lessam N, Tikriti A, Buzzetti R, Pozzelli P, Barakat MT. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates; clinical features and factors related to insulin-requirement. *PLoS One*. 2015; 10: e0131837.
15. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol*. 2013; 50: 129-134.
16. Parky Y, Hong S, Park L, Woo J, Baik S, Nam M, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow-up. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 975-979.
17. Sachan A, Zaidi G, Sahu RP, Agrawal S, Colman PG, Bhatia E. Low prevalence of latent autoimmune diabetes in adults in northern India. *Diabet Med*. 2015; 32: 810-813.
18. 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: 543-550.
19. Van der Auwera BJ, Vandewalle CL, Schuit FC, Winnock F, De Leeuw IH, Van Imschoot S, et al. CTLA-4 gene polymorphism confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) independently from age and from other genetic or immune disease markers. The Belgian Diabetes Registry. *Clin Exp Immunol*. 1997; 110: 98-103.
20. Haller K, Kisand K, Pisarev H, Salur L, Laisk T, Nemvalts V, et al. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens*. 2007; 69: 121-127.
21. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, Forsblom C, Isomaa B, Groop PH, 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: 2062-2064.
22. Zampetti S, Campagna G, Tiberti C, Songini M, Arpi ML, Simone GD, et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: 697-704.
23. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018; 61: 1333-1343.
24. Moosaie F, Meftah N, Deravi N, Abouhamzeh K, Firouzabadi FD, Khaloo P, et al. Prevalence of diabetes-associated autoantibodies among patients presenting with type 2 diabetes and related metabolic differences. *Primary Care Diabetes*. 2021; 15: 169-174.
25. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet*. 1997; 350: 1288-1293.
26. Buzzetti R, Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 932-938.

27. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagne G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA titer-related risk for organ autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3759-3765.
28. Kucera P, Novakova D, Behanova M, Novak J, Tlaskalova-Hogenova H, Nader M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of the adult (LADA). *Clin Exp Immunol.* 2003; 133: 139-143.
29. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes.* 2020; 69: 2037-2047.
30. Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Chou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristic and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; 31: 411-420.
31. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Med.* 2008; 25: 1245-1250.
32. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and Genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes.* 1999; 48: 150-157.
33. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycemic control: results from the HUNT study. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3971-3978.
34. Hernández M, Mauricio D. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review of Clinically Relevant Issues. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1307: 29-41.
35. Koufakis T, Katsiki N, Zabekakis P, Dimitriadis G, Kotsa K. Therapeutic approaches for latent autoimmune diabetes in adults: One size does not fit all. *Journal of Diabetes.* 2020; 12: 110-118.
36. Jansen A, Rosmalen JG, Homo-Delarche F, Dardenne M, Drexhage HA. Effect of prophylactic insulin treatment on the number of ER-MP23+ macrophages in the pancreas of NOD mice. Is the prevention of diabetes based on beta-cell rest? *J Autoimmun.* 1996; 9: 341-348.
37. Fuchtenbusch M, Kredel K, Bonifacio E, Schnell O, Ziegler AG. Exposure to exogenous insulin promotes IgG1 and the T-helper 2-associated IgG4 responses to insulin but not to other islet autoantigens. *Diabetes* 2000; 49: 918-925.
38. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes.* 1996; 45: 622-666.
39. Marayuma 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: 2115-2121.
40. Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Xiang Y, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 203-208.
41. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains B-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E876-880.
42. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion on latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32: 289-296.
43. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care.* 2014; 37: e11-12.
44. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1490-1498.
45. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al. Markers of B-cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016; 39: 250-257.
46. Koufakis T, Vas P, Kotsa K. Treating latent autoimmune diabetes in adults in the era of cardiovascular outcomes trials: Old dog should learn new tricks. *Diabet Med.* 2021; 38: e14496.
47. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Wang X, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25: 411-416