

DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO (LADA): UMA REVISÃO DE LITERATURA

LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS (LADA): A LITERATURE REVIEW

DIABETES AUTOINMUNE LATENTE EN ADULTOS (LADA): UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Victor Carrera Gomes¹

Marina Ayumi Simão Arikawa²

Lucas Alberto Athias Salame³

Júlia Azman Moreira⁴

Isadora de Souza Araújo⁵

RESUMO: Esta revisão de literatura reuniu livros da medicina e artigos publicados preferencialmente em inglês, espanhol, francês e português nos últimos cinco anos nas base de dados PUBMED e SciELO com o objetivo principal de revisar o diabetes autoimune latente do adulto (LADA), indicando seu diagnóstico, tratamento, além de suas principais complicações. O LADA é uma forma de diabetes que compartilha características dos tipos 1 e 2. Ele se apresenta em adultos com autoimunidade, mas inicialmente pode ser confundido com diabetes tipo 2. O LADA é causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à deficiência de insulina. Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento do LADA. O diagnóstico envolve a detecção de autoanticorpos, como o GADA, e a avaliação da função das células beta. O tratamento inclui mudanças no estilo de vida, medicamentos orais e terapia com insulina, quando necessário. O manejo do LADA visa preservar a função das células beta, controlar os níveis de glicose no sangue e prevenir complicações. A pesquisa continua explorando novas terapias, como imunoterapias, para retardar a progressão da doença. Embora o LADA apresente desafios diagnósticos e terapêuticos, o reconhecimento precoce e o manejo adequado podem melhorar significativamente os resultados para os pacientes.

6405

Palavras-chave: Diabetes Autoimune Latente em Adultos. Autoimunidade. Doenças do Sistema Endócrino.

ABSTRACT: This literature review gathered medical books and articles published preferably in English, Spanish, French and Portuguese in the last five years in the PUBMED and SciELO databases with the main objective of reviewing latent autoimmune diabetes in adults (LADA), indicating its diagnosis, treatment, and its main complications. LADA is a form of diabetes that shares characteristics of types 1 and 2. It presents in adults with autoimmunity, but can initially be confused with type 2 diabetes. LADA is caused by the autoimmune destruction of pancreatic beta cells, leading to insulin deficiency. Genetic and environmental factors contribute to the development of LADA. Diagnosis involves detection of autoantibodies, such as GADA, and assessment of beta cell function. Treatment includes lifestyle changes, oral medications, and insulin therapy when necessary. Management of LADA aims to preserve beta cell function, control blood glucose levels, and prevent complications. Research continues to explore new therapies, such as immunotherapies, to slow the progression of the disease. Although LADA presents diagnostic and therapeutic challenges, early recognition and appropriate management can significantly improve patient outcomes.

Keywords: Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Autoimmunity. Endocrine System Diseases.

¹Ensino superior completo em medicina. Universidade municipal de São Caetano do Sul (USCS).

²Pós-graduada. Faculdade Educacional de Penápolis – FUNEPE.

³Pós-graduado FUNEPE.

⁴Pós-graduado. FUNEPE.

⁵Graduando medicina. UNIFAE (Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino).

RESUMEN: Esta revisión de la literatura reunió libros y artículos médicos publicados preferentemente en inglés, español, francés y portugués en los últimos cinco años en las bases de datos PUBMED y SciELO con el objetivo principal de revisar la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), indicando su diagnóstico, tratamiento, además de sus principales complicaciones. LADA es una forma de diabetes que comparte características de los tipos 1 y 2. Se presenta en adultos con autoinmunidad, pero inicialmente puede confundirse con la diabetes tipo 2. La LADA es causada por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que conduce a una deficiencia de insulina. Los factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de LADA. El diagnóstico implica la detección de autoanticuerpos, como GADA, y la evaluación de la función de las células beta. El tratamiento incluye cambios en el estilo de vida, medicamentos orales y terapia con insulina cuando sea necesario. El tratamiento de LADA tiene como objetivo preservar la función de las células beta, controlar los niveles de glucosa en sangre y prevenir complicaciones. Continúan las investigaciones para explorar nuevas terapias, como las inmunoterapias, para frenar la progresión de la enfermedad. Aunque LADA presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos, el reconocimiento temprano y el manejo adecuado pueden mejorar significativamente los resultados para los pacientes.

Palabras clave: Diabetes Autoinmune Latente del Adulto. Autoinmunidad. Enfermedades del Sistema Endocrino.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico globalmente prevalente, caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Classicamente, o diabetes é dividido em tipo 1 (DM1), causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, e tipo 2 (DM2), caracterizado por resistência à insulina e disfunção progressiva das células beta. No entanto, o reconhecimento do Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA) adicionou uma camada de complexidade à classificação tradicional do diabetes (VILAR, 2020).

O LADA, também conhecido como diabetes tipo 1.5, compartilha características de ambas as formas, apresentando-se inicialmente como DM2 em adultos, mas com evidência de autoimunidade subjacente. Essa forma "híbrida" de diabetes apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos, exigindo uma abordagem individualizada para cada paciente.

Cabe ressaltar também que a prevalência global do LADA varia de 3% a 12% entre indivíduos diagnosticados com diabetes, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados. Estudos demonstram que o LADA é mais comum em indivíduos de ascendência europeia e asiática, com menor prevalência em populações africanas e hispânicas. A idade de início geralmente ocorre entre 30 e 50 anos, embora casos em indivíduos mais jovens e mais velhos também sejam observados (MANISHA et al., 2022).

O LADA é uma doença autoimune complexa, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais. A predisposição genética desempenha um papel crucial, com genes do

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), particularmente HLA-DQ₂ e HLA-DQ₈, fortemente associados ao risco de LADA. Outros genes relacionados à função imunológica e à homeostase da glicose também podem contribuir para a suscetibilidade à doença.

Fatores ambientais, como infecções virais, deficiência de vitamina D e tabagismo, também podem desencadear ou acelerar o processo autoimune em indivíduos geneticamente predispostos. A patogênese do LADA envolve a ativação de células T auto-reativas que reconhecem antígenos das células beta pancreáticas, levando à sua destruição progressiva. A presença de autoanticorpos, como anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GADA), anticorpos anti-ilhota (ICA) e anticorpos anti-insulina (IAA), são marcadores característicos da autoimunidade no LADA.

Logo, tendo em vista a grande importância desta temática dentro do contexto da saúde, o presente estudo tem como objetivo revisar o LADA, indicando seu diagnóstico, tratamento, além de suas principais complicações.

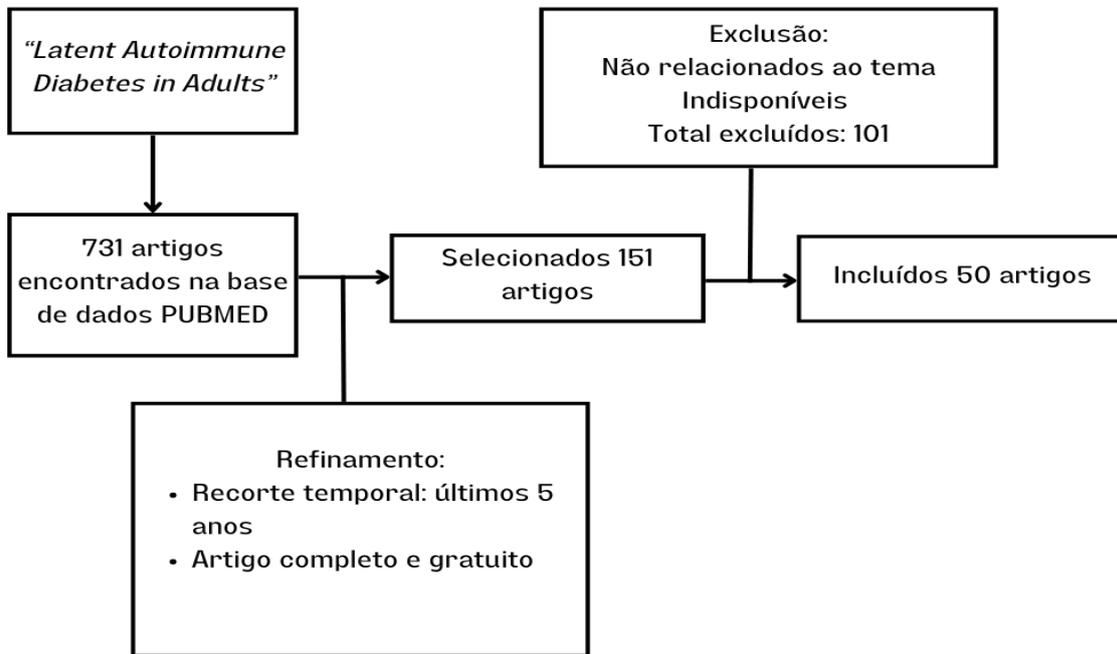
2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou artigos publicados de forma integral e gratuita nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Deu-se preferência para a bibliografia publicada nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa. O unitermo utilizado para a busca foi “*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*”, presente nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Visando uma abordagem mais atual acerca do objetivo almejado, um recorte temporal foi incorporado à filtragem, que incluiu pesquisas publicadas nos últimos cinco anos. No entanto, livros referência da medicina também foram consultados no intuito de melhor conceituar os termos aqui utilizados, trazendo maior assertividade e confiabilidade à pesquisa.

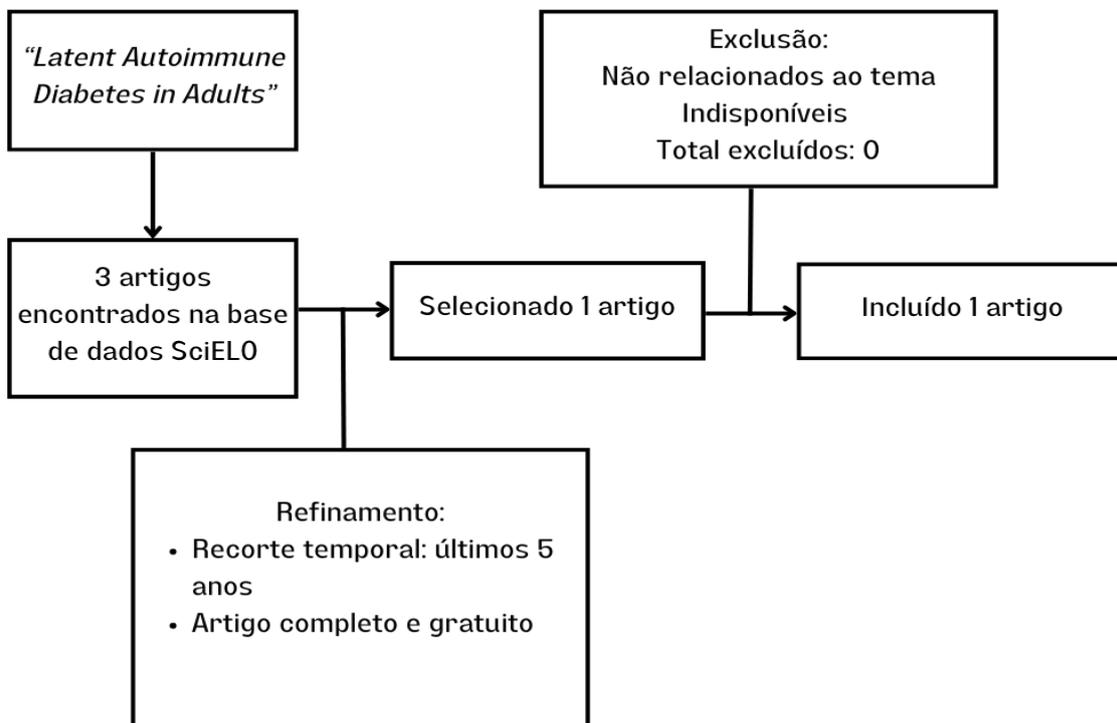
Nos meses de outubro e novembro de 2024, os autores deste trabalho se dedicaram a uma busca minuciosa pelos estudos elegíveis dentre aqueles encontrados. A seleção incluiu a leitura dos títulos dos trabalhos, excluindo aqueles cujo tema não era convergente com o aqui abordado. Posteriormente, realizou-se a leitura integral dos estudos e apenas 52 dos 152 artigos encontrados foram utilizados aqui de alguma forma. As etapas citadas foram descritas na figura a seguir (**Figura 1**)(**Figura 2**):

Figura 1 - Artigos encontrados na PUBMED: metodologia utilizada



Fonte: GOMES VC, et al., 2024.

Figura 2 - Artigos encontrados na SciELO: metodologia utilizada



Fonte: GOMES VC, et al., 2024.

Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa dispensou a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), tendo em vista que não aborda e nem realiza pesquisas clínicas em seres humanos e animais. Por conseguinte, asseguram-se os preceitos dos aspectos de direitos autorais dos autores vigentes previstos na lei (BRASIL, 2013).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O diagnóstico do LADA pode ser desafiador, pois seus sintomas iniciais frequentemente se assemelham aos do DM2. A distinção entre LADA e DM2 é crucial, pois o manejo terapêutico difere significativamente. Critérios diagnósticos, como os propostos pelo Grupo de Trabalho do Diabetes Autoimune Latente em Adultos (IDLADA), auxiliam na identificação do LADA: idade de início entre 30 e 50 anos, presença de anticorpos (especialmente GADA), ausência de necessidade de insulina nos primeiros 6 meses após o diagnóstico e fenótipo autoimune com perda progressiva da função das células beta (BUZZETTI et al., 2020).

A avaliação clínica deve incluir história clínica detalhada, exame físico e exames laboratoriais, como glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA_{1c}), peptídeo C e autoanticorpos. A dosagem de peptídeo C é particularmente útil para diferenciar LADA do DM2, pois reflete a produção endógena de insulina (RAVIKUMAR, AHMED e ANJANKAR, 2023).

O tratamento do LADA visa preservar a função das células beta remanescentes, controlar a glicemia e prevenir complicações a longo prazo. A abordagem terapêutica deve ser individualizada, considerando a idade do paciente, o estágio da doença e a presença de comorbidades. Modificações no estilo de vida, como dieta saudável, perda de peso e prática regular de exercícios físicos, são fundamentais para o manejo do LADA. A educação do paciente sobre a importância da adesão a essas medidas é crucial para o sucesso do tratamento (WANG, HUANG e HAN, 2023).

Quanto à terapia farmacológica, a Metformina é frequentemente utilizada como terapia inicial no LADA, auxiliando no controle glicêmico e na redução da resistência à insulina. Outros agentes orais, como sulfonilureias e inibidores da DPP-4, podem ser considerados em casos selecionados. A terapia com insulina é frequentemente necessária em algum momento da progressão do LADA, devido à perda gradual da função das células beta. A introdução precoce da insulina pode preservar a função residual das células beta e retardar a progressão da doença. Diferentes regimes de insulina podem ser utilizados, desde esquemas basais até esquemas intensificados com múltiplas doses diárias (SHAIKH e MATHEW, 2024; QIU et al., 2022).

Estudos investigam o uso de imunoterapias no LADA, com o objetivo de modular a resposta autoimune e preservar a função das células beta. Embora resultados promissores tenham sido observados em alguns ensaios clínicos, a imunoterapia ainda não é amplamente utilizada na prática clínica (HU et al., 2022).

O LADA, assim como outras formas de diabetes, pode levar a complicações microvasculares e macrovasculares a longo prazo. As complicações microvasculares incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia, enquanto as complicações macrovasculares incluem doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. O controle glicêmico adequado, o manejo da pressão arterial e dos lipídios, e o acompanhamento regular com especialistas são essenciais para prevenir e tratar essas complicações (REDONDO et al., 2020).

Ressalta-se que essa condição clínica continua sendo uma área de pesquisa ativa, com diversos desafios a serem superados. A identificação de biomarcadores preditivos da progressão da doença, o desenvolvimento de estratégias de prevenção e o aprimoramento das terapias imunomoduladoras são áreas prioritárias para futuras investigações.

4 CONCLUSÃO

O LADA é uma forma de diabetes que compartilha características dos tipos 1 e 2. Ele se apresenta em adultos com autoimunidade, mas inicialmente pode ser confundido com diabetes tipo 2. O LADA é causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à deficiência de insulina. Fatores genéticos e ambientais contribuem para o desenvolvimento do LADA. O diagnóstico envolve a detecção de autoanticorpos, como o GADA, e a avaliação da função das células beta. O tratamento inclui mudanças no estilo de vida, medicamentos orais e terapia com insulina, quando necessário. O manejo do LADA visa preservar a função das células beta, controlar os níveis de glicose no sangue e prevenir complicações. A pesquisa continua explorando novas terapias, como imunoterapias, para retardar a progressão da doença. Embora o LADA apresente desafios diagnósticos e terapêuticos, o reconhecimento precoce e o manejo adequado podem melhorar significativamente os resultados para os pacientes.

6410

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Lei Nº 12.853**. Brasília: 14 de agosto de 2013.

BUZZETTI, R. et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. **Diabetes**; 2020, 69(10): 2037-2047.

HU, J. et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. **Front Endocrinol (Lausanne)**; 2022, 13:917169.

MANISHA, A.M. et al. Prevalence and factors associated with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a cross-sectional study. **BMC Endocr Disord**; 2022, 22(1): 175.

- QIU, J. et al. Latent autoimmune diabetes in adults in China. **Front Immunol**; 2022, 13:977413.
- RAVIKUMAR, V.; AHMED, A.; ANJANKAR, A. A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. **Cureus**; 2023, 15(10): e47915.
- REDONDO, M.J. et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. **Diabetologia**; 2020, 63(10): 2040-2048.
- SHAIKH, K.; MATHEW, N. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Case Report. **Oman Med J**; 2024, 39(1): e596.
- VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- WANG, W.; HUANG, F.; HAN, C. Efficacy of Regimens in the Treatment of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Network Meta-analysis. **Diabetes Ther**; 2023, 14(10): 1723-1752.