



## ***Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): panorama da patogênese, dos fatores de risco e do tratamento***

Paulo Vytor Cardoso Nobre <sup>1</sup>, Flávia Maria Silva Cavalcante<sup>2</sup>, Nayara Fernanda Amorim Madeiros Ribeiro<sup>2</sup>, Fernanda Maria Silva Cavalcanti<sup>2</sup>, Alícia Caroline da Silva Batista<sup>2</sup>, Ana Klívia Vasconcelos Lacerda<sup>2</sup>, Victor Raposo Lima Dias<sup>3</sup>, Isadora Fonseca Santa Roza<sup>3</sup>, Luma waleska lobo Lou Ferreira<sup>3</sup>, Leopoldo Baracho Macena<sup>3</sup>, José César De Oliveira Cerqueira<sup>3</sup>

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMO

**Introdução:** LADA, ou Diabetes Autoimune Latente do Adulto, é uma condição caracterizada por distúrbios da ação e secreção da insulina, devido à presença de autoanticorpos pancreáticos. **Objetivo:** Avaliar a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os fatores de risco, os componentes patogênicos e tratamento do LADA, publicados entre 2016 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 18 artigos para compor esta revisão bibliográfica. Resultado e discussões: A destruição das células pancreáticas é mais lenta do que no DM1. Fatores genéticos e estilo de vida, como excesso de peso e dieta, influenciam seu desenvolvimento. O tratamento envolve mudanças no estilo de vida e terapia com insulina, visando preservar as células beta e modular a resposta imune. **Considerações:** o LADA é uma condição complexa e com influência genética e ambiental, sendo notório os diversos fatores que influenciam o aparecimento do quadro. Uma abordagem integrada e multidisciplinar é essencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** diabetes autoimune latente do adulto; fatores de risco; patogênese; tratamento.

## Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): overview of pathogenesis, risk factors and treatment

### ABSTRACT

**Introduction:** LADA, or Latent Autoimmune Diabetes of Adults, is a condition characterized by disorders of insulin action and secretion, due to the presence of pancreatic autoantibodies, such as those against GADA. **Objective:** to evaluate the pathogenesis, risk factors and management of latent autoimmune diabetes in adults.

**Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the risk factors, pathogenic components and treatment of LADA, published between 2016 and 2024, selected from the databases PubMed, Scopus and SciELO. After careful selection, 18 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Result and discussions:** The destruction of pancreatic cells is slower than in DM1. Genetic and lifestyle factors, such as excess weight and diet, influence its development. Treatment involves lifestyle changes and insulin therapy, aimed at preserving beta cells and modulating the immune response.

**Considerations:** LADA is a complex condition with genetic and environmental influence, and the various factors that influence the onset of the condition are well known. An integrated and multidisciplinary approach is essential to improve patients' quality of life.

**Keywords:** adult latent autoimmune diabetes; risk factors; pathogenesis; treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. <sup>2</sup>Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió, <sup>3</sup>Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 28 de Janeiro e publicado em 18 de Março de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1517-1527>

**Autor correspondente:** Paulo Vytor Cardoso Nobre ([paulo.nobre@famed.ufal.br](mailto:paulo.nobre@famed.ufal.br))

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

O diabetes autoimune latente em adultos (LADA) representa uma manifestação complexa do distúrbio diabético, caracterizado pela coexistência de características clínicas típicas do diabetes tipo 1 e tipo 2 (Buzzetti *et al.*, 2020). A condição é identificada como uma forma de diabetes imunomediado de progressão lenta, ainda que seja categorizada como um subtipo do diabetes tipo 1, devido à sua etiologia autoimune que resulta na destruição das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas (Draznin *et al.*, 2022).

A abordagem diagnóstica para o LADA é estabelecido quando indivíduos adultos jovens, que apresenta independência insulínica no curso inicial da doença, são testados positivos para autoanticorpos das ilhotas pancreáticas (Xiang *et al.*, 2021). Este perfil clínico é marcado por uma susceptibilidade genética, especialmente relacionada aos alelos de histocompatibilidade do subtipo HLA associado ao diabetes mellitus tipo 1 clássico. Autoanticorpos direcionados contra as células  $\beta$  das ilhotas e células T autoimunes frequentemente desencadeiam a disfunção das células  $\beta$  e a subsequente diminuição na secreção de insulina. Pacientes com LADA tendem a apresentar uma progressão mais lenta da falência das ilhotas e uma gama mais ampla de manifestações clínicas comparativamente com aqueles que têm diabetes mellitus tipo 1 clássico (Pieralice *et al.*, 2018).

Destaca-se que as influências genéticas e os padrões de vida associados ao LADA corroboram sua natureza híbrida, com uma gama de fatores etiológicos que engloba elementos de risco pertinentes para o diabetes tipo 1 e tipo 2. As semelhanças genéticas entre LADA e diabetes tipo 1 são notórias, com uma suscetibilidade elevada, principalmente derivada de genótipos HLA DR-DQ. Essa associação ressalta a natureza autoimune subjacente ao LADA, evidenciada pela presença de autoanticorpos e deficiência insulínica. Concomitantemente, os fatores de risco relacionados ao estilo de vida para LADA parecem incluir predominantemente elementos também associados à resistência à insulina ao diabetes tipo 2, como sobrepeso/obesidade, adiposidade e os aspectos nutricionais. Essas observações implicam que a patogênese do LADA abarca tanto a destruição autoimune das células beta, com bases em parte genéticas, quanto a resistência à insulina, impulsionada por fatores relacionados ao



estilo de vida (Carlsson, 2022).

O curso clínico da diabetes autoimune latente em adultos (LADA) geralmente se divide em estágios independentes e dependentes de insulina. No estágio inicial, chamado de independente de insulina, os sintomas são semelhantes aos do diabetes tipo 2, e a glicemia pode ser controlada com hipoglicemiantes orais, sem sintomas clínicos típicos. Alguns pacientes conseguem controlar o diabetes apenas com dieta, perda de peso e exercícios, sem a necessidade de medicamentos orais. Essa estabilidade pode persistir por décadas até que a função das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas seja gravemente comprometida, o que pode levar a um quadro severo de disfunção metabólica, caracterizando a cetose ou acidose diabética. Nesse ponto, a terapia com insulina se torna necessária, marcando a transição para o estágio dependente de insulina (Liu *et al.*, 2015).

## **METODOLOGIA**

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a patogênese, os fatores de risco e o manejo do diabetes autoimune latente do adulto. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "lada", "latente autoimmune diabetes in adults", "pathogenesis", "treatment" e "risk factors". Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2015 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a temática do atual estudo. Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido (2015 a 2024).

Após a fase inicial de busca, durante a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, os títulos e resumos dos estudos identificados foram minuciosamente avaliados para verificar sua pertinência em relação aos objetivos estabelecidos para a revisão. Posteriormente, uma análise criteriosa resultou na seleção de um total de 18 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

## RESULTADOS

A patogênese da condição é definida pela presença de anticorpos autoimunes em circulação (Xiang *et al.*, 2021). No entanto, ao contrário do DM1, onde vários autoanticorpos são detectados, no LADA, a maioria dos afetados apresenta apenas um autoanticorpo pancreático, predominantemente dirigido contra a descarboxilase do ácido glutâmico (GADA) (Buzzetti *et al.*, 2020; Draznin *et al.*, 2022). Adicionalmente, há evidências de uma fase pré-clínica prolongada, com a detecção desses anticorpos até 10 anos antes do diagnóstico clínico. Em comparação ao DM1, a destruição das ilhotas pancreáticas é mais suave e gradual (Pieralice *et al.*, 2018). Existe uma correlação inversa entre os níveis de GADA e a resistência à insulina, indicando que o grau de autoimunidade pode influenciar o momento em que o LADA se desenvolve no curso do processo autoimune. (Carlsson, 2019; Carlsson, 2022; Pan *et al.*, 2022).

Além disso, considerando a ampla trajetória da condição, diversos fatores influenciam seu desenvolvimento. Os fatores de risco genéticos mais significativos para o LADA estão associados a variações nos genes HLA-DQB1 e HLA-DRB1 do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) de classe II. Entre esses fatores, os haplótipos HLA-DRB104-DQB10302 ("DR4") e HLA-DRB10301-DQB10201 ("DR3") conferem um risco particularmente elevado. Além disso, o LADA está relacionada a loci associados ao diabetes tipo 1 que estão fora da região HLA, incluindo PTPN22, INS e SH2B3. As correlações com PTPN22 e INS parecem ser mais marcantes em casos de LADA com elevados níveis de GADA e em LADA caracterizada pela presença de múltiplos autoanticorpos, respectivamente (Andersen, 2020).

O excesso de peso e a obesidade representam fatores de risco alarmantes e modificáveis associados à condição, como evidenciado no estudo Epic-InterAct. Este estudo revelou que entre os indivíduos com autoanticorpos GADA positivos, aqueles que progrediram para diabetes apresentavam, em média, um Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado do que aqueles que não desenvolveram a doença (Rolandsson *et al.*, 2020). A adiposidade também pode influenciar a patogênese do LADA, desencadeando inflamação e estresse nas células beta pancreáticas. A importância do Índice de Massa Corporal (IMC) na promoção do diabetes parece ser influenciada pelo grau de autoimunidade, com maior relevância observada no diabetes tipo 2 em comparação



com o LADA. Essa associação é mais acentuada na LADA com baixos níveis de autoanticorpos GADA em comparação com aqueles com níveis elevados de autoanticorpo (Hjort *et al.*, 2018).

Observa-se uma estreita associação com a dieta, visto que o consumo elevado de bebidas açucaradas e carne vermelha processada está relacionado a um maior risco do aparecimento do quadro, enquanto um menor risco é observado com o aumento do consumo de peixe. O estudo European Inter-Act constatou que indivíduos com autoanticorpos GADA positivos e altos níveis plasmáticos de ômega 3, ou com alto consumo autorrelatado de peixe, apresentaram um risco reduzido de progressão para diabetes em comparação com aqueles GADA positivos com baixos níveis de ômega 3 (Löfvenborg *et al.*, 2021).

A abordagem terapêutica para o LADA é ampla, priorizando mudanças no estilo de vida, como exercícios físicos regulares e modificações na dieta. Paralelamente, a intervenção farmacológica desempenha um papel crucial, com destaque para a terapia com insulina. Essa abordagem é fundamental para interromper a progressão da deterioração das células  $\beta$  pancreáticas, especialmente em pacientes com LADA de início precoce e função das células  $\beta$  relativamente preservada. A terapia com insulina tem o potencial de induzir tolerância imunológica, inibindo as vias imunológicas subsequentes. Além disso, pode prevenir o acúmulo de amiloide positivo para amilina nas células  $\beta$ , protegendo assim as células  $\beta$  residuais (Yin *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2015).

Além da terapia com insulina, a metformina, um sensibilizador de insulina, é frequentemente empregada em pacientes com LADA não dependentes de insulina. No entanto, é importante notar que este fármaco não altera o curso da deterioração das células pancreáticas (Consórcio RISE, 2018). Para aqueles com produção preservada de insulina e alto risco cardiovascular, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon são considerados para o manejo do paciente (Yin *et al.*, 2022).

Foi monitorado que os inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) desempenham um papel promissor na preservação da função das células  $\beta$  em pacientes com LADA. Isso é evidenciado por alterações no fenótipo das células T, regulação negativa da expressão do RNA mensageiro e melhoria do controle glicêmico em pacientes tratados com sitagliptina por 12 meses (Zhou *et al.*, 2019). Além disso, os



receptores DPP-4 também estão presentes na superfície dos linfócitos T, sugerindo uma associação com a regulação imunológica, o que pode desempenhar um papel significativo na desaceleração e interrupção da destruição imunológica das células  $\beta$  na LADA (Awata *et al.*, 2017).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O LADA é uma condição complexa, caracterizada pela presença de autoanticorpos pancreáticos, principalmente contra a GADA. Fatores genéticos desempenham um papel crucial na suscetibilidade ao LADA. Além disso, o excesso de peso e a obesidade emergem como fatores de risco modificáveis significativos, influenciando a progressão da doença. Por outro lado, uma dieta equilibrada, com alto consumo de peixe e ômega 3, mostra-se protetora contra a progressão para diabetes em indivíduos com autoanticorpos GADA positivos, destacando a importância da nutrição na modulação da resposta autoimune.

A abordagem terapêutica para LADA é multifacetada, abrangendo mudanças no estilo de vida e intervenções farmacológicas. A terapia com insulina desempenha um papel fundamental na preservação da função das células  $\beta$  pancreáticas. A metformina, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon são outras opções terapêuticas consideradas, cada uma com sua eficácia e indicações específicas. Os inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) mostram-se promissores na preservação da função das células  $\beta$  e na modulação da resposta imune.

Em suma, o manejo eficaz do LADA requer uma abordagem integrada e multidisciplinar, considerando os aspectos genéticos, ambientais e imunológicos da doença. A combinação de intervenções no estilo de vida com terapias farmacológicas direcionadas oferece perspectivas promissoras para retardar ou mesmo prevenir a progressão da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes afetados pelo LADA.

## **REFERÊNCIAS**

Andersen MK. New insights into the genetics of latent autoimmune diabetes in adults. *Curr Diabetes Rep.* 2020;9:43. doi: 10.1007/s11892-020-01330-y



Awata T, Shimada A, Maruyama T, Oikawa Y, Yasukawa N, Kurihara S, et al.. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM) in the non-insulin-dependent stage: a randomized controlled open-label pilot trial (SPAN-s). *Diabetes Ther.* 2017;8(5):1123–34. doi: 10.1007/s13300-017-0299-7

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(10):2037–47. doi: 10.2337/dbi20-0017

Carlsson S. Environmental (Lifestyle) Risk Factors for LADA. *Curr Diabetes Rev.* 2019;3:178–87. doi: 10.2174/1573399814666180716150253

Carlsson S. Lifestyle or Environmental Influences and Their Interaction With Genetic Susceptibility on the Risk of LADA. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 29;13:917850. doi: 10.3389/fendo.2022.917850.

Consórcio RISE. Impact of insulin and metformin versus metformin alone on  $\beta$ -cell function in youth with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(8):1717–25. doi: 10.2337/dc18-0787.

Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, et al.. The first genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:2396–403. doi: 10.2337/dc18-1032

Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al.. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17–s38. doi: 10.2337/dc22-S002

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 and Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018;6:1333–43. doi: 10.1007/s00125-018-4596-0

Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, et al.. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: disease progression similar to type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care*. 2015;38(1):16–21. doi: 10.2337/dc14-1770.

Löfvenborg JE, Carlsson S, Andersson T, Hampe CS, Koulman A, Chirlaque Lopez MD, et al.. Interaction between GAD65 antibodies and dietary fish or polyunsaturated n-3 phospholipid plasma fatty acids in incident adult-onset diabetes: the EPIC-InterAct Study. *Diabetes Care*. 2021;2:416–24. doi: 10.2337/dc20-1463.

Pan N, Yang S, Niu X. Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Metabolic Syndrome- A Mini Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 28;13:913373. doi: 10.3389/fendo.2022.913373.

Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Treatment. *Diabetes Metab J*. 2018;42(6):451–64. doi: 10.4093/dmj.2018.0190

Rasouli B, Ahlqvist E, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Groop L, et al.. Coffee consumption, genetic susceptibility, and risk of latent autoimmune diabetes in adults: a population-based case-control study. *Diabetes Metab*. 2018;4:354–60. doi: 10.1016/j.diabet.2018.05.002

Rolandsson O, Hampe CS, Sharp SJ, Ardanaz E, Boeing H, Fagherazzi G, et al.. Autoimmunity plays a role in the onset of diabetes after 40 years of age. *Diabetologia*. 2020;2:266–77. doi: 10.1007/s00125-019-05016-3

Xiang Y, Liu B, Yun C, Zhou P, Li X, Luo S, et al.. Frequency, clinical characteristics, inflammatory cytokines, and genetic backgrounds of latent autoimmune diabetes in



youth-onset type 2 diabetes: results from a cross-sectional, multicenter, clinic-based, national (LADA China) study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1282–91.

Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on  $\beta$ -cell protection and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 5;13:959011. doi: 10.3389/fendo.2022.959011.

Zhou Z, Wang X, Yang L, Cheng Y. Altered T cell subsets and transcription factors in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a 1-year open-label randomized clinical trial. *Acta Diabetol.* 2019;10(2):375–82. doi: 10.1111/jdi.12873