



## ***Diabetes autoimune latente (LADA): um panorama do manejo terapêutico atual***

Lara Cristina Alves Oliveira da Cruz <sup>1</sup>, Giulia Biscotto de Carvalho<sup>2</sup>, Bruno Henrique Gonçalves Almada <sup>3</sup>, Valentina Baschera Duffeck <sup>4</sup>, Giulia Ideriha <sup>5</sup>, Isabelle Mai Tsuru <sup>6</sup>, Marina Edwirges Rocha Gouveia <sup>2</sup>, Maria Eduarda Gatto Bordignon <sup>7</sup>, Kassia Kristine Kamiji <sup>8</sup>, Carolina Pioli Coimbra <sup>9</sup>, Heloísa Horie Santos da Costa <sup>10</sup>, Letícia Layra Simon dos santos <sup>11</sup>, Gabrielle Ferreira Machado Silva <sup>12</sup>, Beatriz Junqueira <sup>10</sup>, Arthur Lucas de Sa e Goes <sup>13</sup>, Gabriel Bernardes Yamamoto <sup>7</sup>, Henrique Mazzo Tavares <sup>7</sup>, Maria Eduarda Soares Barbosa <sup>3</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p3875-3887>

Artigo recebido em 06 de Agosto e publicado em 26 de Setembro

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

**Introdução:** O diabetes mellitus, em rápida ascensão global, inclui várias formas, como DM1, DM2 e diabetes autoimune latente em adultos (LADA). O LADA, estimado em 3% a 11% da população diabética, foi reconhecido oficialmente pela OMS em 2019 e classificado como um subtipo de DM1 em 2022. Com características genéticas do DM1 e manifestações do DM2, o LADA é frequentemente confundido com DM2, dificultando o diagnóstico e tratamento adequados. **Objetivo:** Este estudo visa discutir os principais métodos de tratamento do LADA, contribuindo para o conhecimento e aprimoramento das estratégias terapêuticas para essa forma específica de diabetes autoimune. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed e Cochrane. Foram selecionados 10 artigos que atendiam critérios como publicação nos últimos cinco anos, metodologia rigorosa e relevância para o manejo terapêutico do LADA. Os artigos foram analisados e discutidos em seus principais aspectos. **Resultados e Discussão:** O tratamento do LADA foca em retardar a apoptose das células beta pancreáticas e melhorar o controle metabólico. A insulina, além de regular a glicemia, tem propriedades imunomoduladoras que protegem as células beta. Inibidores da DPP-4, como sitagliptina, em combinação com vitamina D, mostraram-se promissores em retardar a progressão da doença. Além disso, abordagens emergentes, como a modulação da resposta autoimune pelo anticorpo GADA e intervenções na microbiota intestinal, são áreas de crescente interesse, mas requerem mais investigação. Outras terapias, como GLP-1RAs e SGLT2is, têm mostrado potencial, embora ainda não amplamente estudadas no contexto do LADA. **Conclusão:** A falta de padronização no tratamento do LADA dificulta o manejo eficaz. No entanto, o uso de



insulina, inibidores da DPP-4 e vitamina D demonstra eficácia. Estudos adicionais são necessários para explorar novas terapias e estratégias preventivas para melhorar o tratamento do LADA.

**Palavras-chave:** Diabetes Autoimune Latente em Adultos; Tratamento; Hipoglicemiantes; Doenças Autoimunes.

## **Latent autoimmune diabetes (LADA): an overview of current therapeutic management**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Diabetes mellitus, which is rapidly rising globally, includes several forms, such as T1D, T2D, and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). LADA, estimated to affect 3% to 11% of the diabetic population, was officially recognized by the WHO in 2019 and classified as a subtype of T1D in 2022. With genetic characteristics of T1D and manifestations of T2D, LADA is often confused with T2D, making proper diagnosis and treatment difficult. **Objective:** This study aims to discuss the main treatment methods for LADA, contributing to the knowledge and improvement of therapeutic strategies for this specific form of autoimmune diabetes. **Methodology:** An integrative literature review was carried out by searching the PubMed and Cochrane databases. Ten articles were selected that met criteria such as publication in the last five years, rigorous methodology, and relevance to the therapeutic management of LADA. The articles were analyzed and discussed in their main aspects. **Results and Discussion:** Treatment of LADA focuses on delaying pancreatic beta-cell apoptosis and improving metabolic control. Insulin, in addition to regulating blood glucose, has immunomodulatory properties that protect beta cells. DPP-4 inhibitors, such as sitagliptin, in combination with vitamin D, have shown promise in delaying disease progression. In addition, emerging approaches, such as modulation of the autoimmune response by the GADA antibody and interventions in the intestinal microbiota, are areas of increasing interest but require further investigation. Other therapies, such as GLP-1RAs and SGLT2is, have shown potential, although they have not yet been widely studied in the context of LADA. **Conclusion:** The lack of standardization in the treatment of LADA hinders effective management. However, the use of insulin, DPP-4 inhibitors and vitamin D demonstrates efficacy. Additional studies are needed to explore new therapies and preventive strategies to improve the treatment of LADA.

**Keywords:** Latent Autoimmune Diabetes in Adults; Treatment; Hypoglycemic agents; Autoimmune diseases.

**Instituição afiliada –**

<sup>1</sup> Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis

<sup>2</sup> Universidade Nove de Julho

<sup>3</sup> Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

<sup>4</sup> Universidade Comunitária da Região de Chapecó – UNOCHAPECO

<sup>5</sup> Faculdade Santa Marcelina

<sup>6</sup> Universidade de Marília (UNIMAR)

<sup>7</sup> Unicentro

<sup>8</sup> Unicesumar

<sup>9</sup> FCMSCSP

<sup>10</sup> UNISA

<sup>11</sup> Uni-FACEF (centro universitário de Franca)

<sup>12</sup> Centro Universitário Municipal de Franca

<sup>13</sup> Unifamaz

**Autor correspondente:** Lara Cristina Alves Oliveira da Cruz [laracristinaaoc@gmail.com](mailto:laracristinaaoc@gmail.com)

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



## **INTRODUÇÃO**

O diabetes mellitus é a doença com a maior taxa de crescimento no cenário mundial e pode ser classificado em tipo 1, tipo 2, diabetes de início na maturidade jovem (MODY), gestacional, neonatal, induzido por esteróides e autoimune. Dentro dessa última categoria, destaca-se o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em que a função das células beta pancreáticas é precocemente inibida, resultando na redução da produção do hormônio insulina. No entanto, há um tipo de diabetes autoimune latente em adultos (LADA), que se estima ser relativamente comum, afetando entre 3% a 11% da população (Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023).

Em 1983, foi documentada pela primeira vez a peculiaridade de um tipo de diabetes autoimune que se manifesta tardiamente, sendo conceituado apenas em 1993 como um subtipo de diabetes. Apesar disso, ele só foi reconhecido pela Organização Mundial da Saúde em 2019, quando foi classificado como uma forma híbrida de diabetes segundo a "Classificação de Diabetes Mellitus 2019". Sob outra perspectiva, foi classificado como um subtipo da DM1 apenas em 2022 pela American Diabetes Association (Yin et al., 2023 e Huang et al., 2022)

O LADA está presente em cerca de 2,91% a 10% dos diabéticos tipo II no hemisfério ocidental, sendo ainda mais comum na China, onde cerca de 10 milhões de pessoas apresentam esse subtipo. A idade em que a doença geralmente surge é acima dos 30 anos, embora esse conceito seja incerto, uma vez que os critérios diagnósticos não são bem definidos e diferem dos da DM1. Dados indicam que cerca de 37% dos diabéticos tipo 1 foram diagnosticados após os 29 anos, o que sugere que o número real de pessoas com LADA pode ser bem superior ao estimado (Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023).

A patologia em questão é caracterizada por sua forma heterogênea, combinando fatores genéticos semelhantes aos do DM1 e manifestações metabólicas semelhantes às do DM2. Por isso, alguns autores o denominam "Diabetes 1.5". O desenvolvimento desta doença envolve tanto a suscetibilidade genética quanto a resposta imune individual. Além disso, existem semelhanças com os tipos de diabetes preexistentes, como a prevalência de alelos HLA específicos (HLA-DRB104-DQB10302 e HLA-

DRB10301-DQB10201), comuns em pacientes com DM1. Também há uma ligação com o DM2 devido ao fator de transcrição 7-like 2, especialmente em indivíduos obesos (Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023 e Yin et al., 2023).

No que diz respeito à resposta imune, a imunidade mediada por células, principalmente a redução da atividade das células T reguladoras nas células beta pancreáticas, desempenha um papel predominante. Ademais, a insulite, característica do DM1, também está presente no LADA, promovendo o aumento de citocinas inflamatórias, como TNF-alfa e IL-1, bem como um maior número de macrófagos e células TCD8+ infiltrados nessas células pancreáticas. Os autoanticorpos presentes nessa condição clínica incluem: GADA, anticorpos contra células das ilhotas pancreáticas (ICA), autoanticorpos contra insulina (IAA), autoanticorpos associados ao insulinoma 2 (IA-2A) e anticorpos contra o transportador de zinco-8 (ZnT8A). O GADA destaca-se como o autoanticorpo com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de LADA, pois se manifesta nos estágios iniciais da doença e tem uma vida prolongada na corrente sanguínea, especialmente quando associado à diminuição maciça de peptídeo C (Hu et al., 2022; Huang et al., 2022; Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023 e Hals et al., 2022).

Ademais, a doença inicia-se como DM2, com o declínio das células beta pancreáticas sem dependência de insulina, evoluindo para a apoptose dessas células, momento em que a insulinoterapia se torna necessária. Ressalta-se que o declínio das células beta no LADA é três vezes mais rápido que no DM2, o que pode levar a um diagnóstico inicial equivocado, comprometendo a saúde dos pacientes e gerando um ônus financeiro significativo para o sistema de saúde. Os critérios diagnósticos do LADA incluem: (1) idade acima de 30 anos no momento do diagnóstico de diabetes, (2) presença de autoanticorpos, principalmente o GADA, e (3) ausência de necessidade de insulina por pelo menos seis meses após o diagnóstico (Hals et al., 2019).

O objetivo terapêutico é preservar as células beta pancreáticas, controlar os níveis glicêmicos e prevenir complicações. Entre as principais complicações decorrentes do controle inadequado do LADA, tanto de natureza microvascular quanto macrovascular, destacam-se a nefropatia, retinopatia, neuropatia, doenças cardíacas coronarianas, acidentes vasculares cerebrais e doenças arteriais periféricas (Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023 e Lin et al., 2022).

Essas complicações podem ocorrer mais rapidamente no LADA do que no DM2, devido ao processo autoimune, o que exige um tratamento precoce para retardar sua progressão. Assim, o presente estudo tem como objetivo discutir os principais métodos de tratamento do diabetes autoimune latente, a fim de contribuir para o conhecimento sobre essa temática.

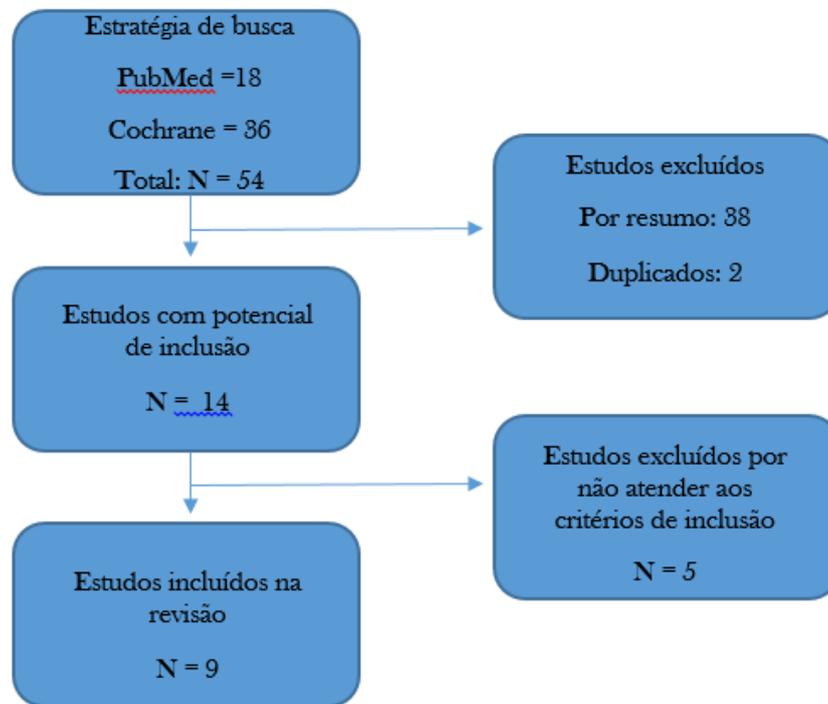
## **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura sobre os meios terapêuticos utilizados no tratamento do diabetes autoimune latente. A pesquisa foi guiada pela seguinte pergunta norteadora: "Qual é o manejo terapêutico adequado para o LADA e quais são os novos avanços na área?"

Realizou-se uma busca em duas bases de dados, PubMed e Cochrane, resultando inicialmente em 18 e 36 artigos, respectivamente. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-determinados pelos autores, foram selecionados 10 artigos no total. Esses artigos foram lidos, discutidos, descritos e tabulados em seus principais aspectos pelos autores por meio da plataforma Google Sheets. O Fluxograma 1 ilustra esse processo de forma lúdica.

Os critérios de inclusão adotados foram: (1) artigos publicados nos últimos cinco anos, (2) com metodologia bem delineada que garantisse a reprodutibilidade do estudo, (3) estudos de revisão, como revisões de literatura e metanálises, e ensaios clínicos que respondessem à pergunta norteadora do trabalho, (4) artigos disponíveis gratuitamente nas bases de dados, (5) artigos em português e inglês. Excluíram-se aqueles que não se adequaram aos critérios acima, que eram repetidos ou que não apresentavam resultados finais concluídos.

### Fluxograma 1 – Desenho da metodologia utilizada no estudo



Fonte: elaborado pelos autores

## RESULTADOS

Atualmente, o principal objetivo no tratamento do LADA é retardar a apoptose das células beta pancreáticas e garantir o controle metabólico. Esse tratamento deve ser individualizado, considerando a história clínica, o sexo (já que a doença é mais prevalente em mulheres), a idade de início, a obesidade e o ritmo de progressão da autodestruição. Essa progressão varia muito em termos de extensão e tempo, embora esteja associada a fatores como a alta titulação dos autoanticorpos GADA, e, em menor grau, ao ZnT8 e IA-2. O principal indicador de estresse das células beta pancreáticas é a diminuição acentuada do peptídeo C, amplamente utilizado nos estudos analisados para medir a funcionalidade da insulina (Hu et al., 2022; Yin et al., 2022 e Hals et al., 2019).

Assim como no DM2 existe um estágio pré-diabético onde mudanças nos hábitos de vida são fundamentais e a reversão dos riscos ocorre em até 59% dos casos, acredita-se que no LADA também possa haver uma fase pré-clínica. Em pacientes que testam positivo para o anticorpo GADA anos antes do surgimento dos sintomas, hábitos saudáveis como dieta e exercícios físicos podem influenciar na redução dos danos. No entanto, ainda não está claro até que ponto essas medidas preventivas podem reverter

a doença, dada sua natureza autoimune progressiva (Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023).

Embora o esquema de tratamento seja bem definido para DM1 e DM2, no LADA ainda não há uma padronização, o que dificulta seu manejo. Devido à apresentação clínica inicial, muitas vezes o tratamento é direcionado como se fosse um caso de DM2, o que pode acelerar a depleção das células beta e antecipar a necessidade de insulino terapia. Isso destaca a necessidade de padronizar o tratamento do LADA para retardar e prevenir as complicações da doença. Nos últimos anos, avanços na compreensão da imunopatogênese da doença têm favorecido o desenvolvimento de terapias voltadas para esses objetivos (Yin et al., 2022 e Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023).

O tratamento tem se concentrado principalmente na imunidade adaptativa envolvida na imunopatogênese, embora a imunidade inata também possa ser envolvida. Na imunidade adaptativa, é possível utilizar imunossuppressores, sensibilizadores da insulina, inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e injeções de autoanticorpos. Quanto à imunidade inata, a 1,5(OH)2D3, a forma ativa da vitamina D, tem um papel imunomodulador importante, especialmente quando associada a inibidores da DPP-4 (Hu et al., 2022 e Huang et al., 2022).

O uso de insulina é essencial no tratamento do DM1, mas sua utilização no início do LADA, quando ainda há funcionalidade residual das células beta, é questionada. Yin et al. (2022), Ravikuman, Ahmed e Anjankar (2023) e Wang et al. (2019) sustentam que a insulina é imprescindível como tratamento de primeira linha, devido ao seu potencial anti-inflamatório, redução da glicotoxicidade e supressão da atividade das células das ilhotas, resultando em um efeito protetor. A insulina suprime as células T autorreativas e reduz a expressão de antígenos nas células beta, diminuindo o ataque autoimune e regulando as citocinas. Além disso, previne o acúmulo amiloide, um dos fatores patogênicos da falência celular. A insulina exógena pode induzir tolerância imunológica e inibir vias imunes subsequentes, protegendo as células beta remanescentes.

Muitos estudos demonstraram que a combinação de inibidores da DPP-4, como sitagliptina, linagliptina e saxagliptina, com vitamina D e insulina é promissora no tratamento do LADA. A DPP-4 é uma exopeptidase expressa na superfície de células

dendríticas, macrófagos, células T e B ativadas, sendo estimulada pela ativação das células T na resposta autoimune. Sua atividade é maior no LADA comparado ao DM1 e DM2, correlacionando-se com altos títulos de GADA, circunferência abdominal, LDL, níveis de hemoglobina glicada e doses de insulina. A inibição dessa exopeptidase reduz a inflamação, aumenta a expressão de células T reguladoras que promovem a regeneração das células beta, e melhora os índices glicêmicos. Hu et al. (2022) observou que a sitagliptina aumentou a expressão de IL-10 (citocina anti-inflamatória), reduziu células Th17, elevou células Th2 e diminuiu a expressão de mRNAs patológicos, incluindo RORC e T-BET (Hu et al., 2022 e Ravikumar; Ahmed; Anjankar, 2023).

Huang et al. (2022), Yang et al. (2021), Lin et al. (2022), Wang et al. (2019) e Hals et al. (2019) relataram que o uso de sitagliptina combinada com insulina melhorou a sensibilidade à insulina e retardou a depleção das células das ilhotas, em comparação com o uso isolado de insulina. A vitamina D3, quando associada a um inibidor da DPP-4, amplifica a ação de ambos, principalmente devido à sua contribuição na redução da glicotoxicidade. A vitamina D3 é um imunomodulador importante, atuando tanto na imunidade adaptativa quanto inata. Um de seus efeitos é a redução da expressão de TLRs, diminuindo substancialmente a produção de IL1-beta e TNF-alfa, conhecidas citocinas inflamatórias (Hu et al., 2022 e Yang et al., 2021).

Yang et al. (2021) demonstrou que a sitagliptina não teve efeitos significativos no IMC, enquanto Hals et al. (2019) encontrou uma perda de peso de cerca de 3,4 kg. Tal discrepância foi associada à recomendação de exercícios e dieta saudável feita aos participantes do último estudo.

Os sensibilizadores de insulina, como as tiazolidinedionas (TZD), também são mencionados em alguns estudos. A rosiglitazona, por exemplo, mostrou-se eficaz na redução das células T autorreativas e na ativação das células TCD4CD25, protegendo as células beta da destruição. No entanto, os riscos cardiovasculares limitam seu uso (Hu et al., 2022 e Yin et al., 2023).

A metformina, um sensibilizador de insulina e primeira escolha para diabetes tipo 2, é o hipoglicêmico mais amplamente utilizado. Apesar disso, seus efeitos no LADA ainda não são bem compreendidos, e estudos sugerem que ela não retarda ou interrompe a deterioração progressiva das células beta jovens com intolerância à glicose



ou DM2 recém-diagnosticado. No entanto, seu uso não é contraindicado, e pode trazer benefícios, como a redução de peso corporal, níveis de LDL e risco de aterosclerose (Hu et al., 2022; Yin et al., 2023 e Hals et al., 2019).

Novas abordagens terapêuticas também estão emergindo como promissoras, como a neutralização de respostas autoimunes contra as células beta mediadas pelo anticorpo GADA. A injeção subcutânea da isoforma GAD65, conhecida como vacina Diamyd, preservou a secreção individual de insulina endógena, prevenindo o LADA em modelos de camundongos. Este estudo foi positivo nas fases I e II de ensaios clínicos, sugerindo uma alternativa futura para a prevenção da doença (Hu et al., 2022 e Yin et al., 2023)

A pesquisa de Hu et al. (2022) apontou que a patogênese do LADA pode ser influenciada por diversos gatilhos, incluindo fatores ambientais. Diferenças significativas na microbiota intestinal foram observadas entre pacientes saudáveis e portadores de LADA, levantando a possibilidade de que intervenções com probióticos, prebióticos, suplementos de fibra dietética e transplante fecal possam prevenir o desenvolvimento da doença por meio da modulação da colonização intestinal.

Outros medicamentos, como os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2is), embora ainda não tenham sido amplamente estudados no contexto do LADA, mostram benefícios que podem ser vantajosos para seus usuários. A liraglutida e a dulaglutida, principais representantes dos GLP-1RAs, têm papel importante na perda de peso e controle glicêmico, e em estudos in vitro demonstraram retardar a apoptose das células beta pancreáticas, sendo promissoras em tratamentos futuros. A empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina, representantes dos SGLT2is, têm efeitos protetores cardíacos e renais observados mesmo em pessoas sem diabetes, mas apresentam um risco elevado de cetoacidose diabética (Hu et al., 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que ainda não há uma padronização adequada para o tratamento do diabetes autoimune latente, o que dificulta o planejamento terapêutico adequado para os pacientes. No entanto, o uso de insulina, inibidores de DPP-IV e vitamina D é bem fundamentado em diversos estudos, demonstrando eficácia na proteção das células das



ilhotas pancreáticas e no controle metabólico. Novos estudos longitudinais são necessários para avaliar a eficácia de outros medicamentos na doença. Além disso, as formas de prevenção também precisam ser analisadas mais profundamente.

## REFERÊNCIAS

HALS, I. K. et al. Investigating optimal  $\beta$ -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 21, n. 10, p. 2219–2227, 2019.

HALS, I. K. et al. Time-dependent effects on circulating cytokines in patients with LADA: A decrease in IL1-ra and IL-1 beta is associated with progressive disease. **Cytokine**, v. 151, n. 155792, p. 155792, 2022.

HU, J. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): From immunopathogenesis to immunotherapy. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 917169, 2022.

HUANG, J. et al. Innate immunity in latent autoimmune diabetes in adults. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 38, n. 1, p. e3480, 2022.

LIN, T. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. **Journal of diabetes investigation**, v. 13, n. 9, p. 1506–1519, 2022.

RAVIKUMAR, V.; AHMED, A.; ANJANKAR, A. A review on latent autoimmune diabetes in adults. **Cureus**, v. 15, n. 10, p. e47915, 2023.

WANG, X. et al. 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 controlled trial. **Journal of diabetes investigation**, v. 10, n. 2, p. 375–382, 2019.

YANG, L. et al. Islet function and insulin sensitivity in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin: A randomized trial. **The journal of clinical endocrinology and metabolism**, v.



106, n. 4, p. e1529–e1541, 2021.

YIN, W. et al. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on  $\beta$ -cell protection and therapy.

**Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 959011, 2022.