



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

A misteriosa evolução de LADA

A propósito de um caso clínico

Luana Isabel Ferreira Dias Lopes

Orientado por:

Dr^a Ema Lacerda Nobre

Maio'2023

Resumo

A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é a forma mais comum de diabetes autoimune no adulto. O seu diagnóstico é complexo, sendo frequentemente confundido com outros tipos de diabetes, pois os doentes podem apresentar-se de forma heterogénea, evidenciando características típicas de diabetes tipo 1 ou tipo 2. Os autoanticorpos anti glutamato descarboxilase (Anti-GAD) são os biomarcadores mais sensíveis para o diagnóstico de LADA. Estes anticorpos também permitem categorizar os doentes com esta patologia em subgrupos, sendo que, naqueles com títulos mais elevados existe uma destruição autoimune das células β mais severa, enquanto, nos que apresentam títulos inferiores, pode atribuir-se à insulinoresistência uma maior responsabilidade pelo surgimento da doença. Esta divisão é valiosa para a gestão do doente, dado que auxilia na sua definição prognóstica, nomeadamente na previsão temporal até à falência das células β , o que é relevante para a escolha da terapêutica mais adequada a cada doente, permitindo um melhor controlo metabólico, retardando o aparecimento das complicações da diabetes e preservando a função das células β .

Atualmente, não existem orientações terapêuticas formais para os doentes com LADA, mas há evidência de que a introdução precoce de insulina é protetora para a função das células β . Recentemente, os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) demonstraram ser uma oferta promissora para estes doentes por conjugarem efeitos imunomoduladores, aos seus efeitos metabólicos.

Neste trabalho, apresenta-se o caso clínico de um doente com diabetes tipo LADA, destacando-se o seu diagnóstico e as opções terapêuticas que foram sendo introduzidas ao longo da evolução da doença e de acordo com o controlo metabólico durante o seguimento do doente, à luz da evidência mais recente da abordagem terapêutica nestes doentes.

Palavras chave: LADA, Anti-GAD, insulina, iDPP4

"O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados"

Summary

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is the most common form of autoimmune diabetes in adults. Its diagnosis is complex, and often misunderstood as other types of diabetes, because patients may present heterogeneously, exhibiting typical features of type 1 or type 2 diabetes. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies (Anti-GAD) are the most sensitive biomarkers for the diagnosis of LADA. It has been verified that they also may be used to categorize these patients in subgroups and, while in the patients with higher titers, there is more aggressive autoimmune destruction of β cells, in those with lower titers, insulin resistance has a greater responsibility for the onset of the disease. This division is valuable for patient management, as it helps in the prognostic establishment, specifically in interval prediction till β cell failure, which is relevant for the selection of the most appropriate therapy for each patient, that allows good metabolic control, in order to delay the development of diabetes complications and to preserve β cell function.

At present, there aren't universal therapeutic guidelines for LADA patients, but it's known that the early introduction of insulin is protective for β cell function. Recently, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (iDPP4) have shown to be a promising offer for these patients, by combining immunomodulatory effects with their metabolic effects.

In this work, the clinical case of a patient with LADA is presented, highlighting its diagnosis and the therapeutic options that were introduced throughout the course of the disease and according to the metabolic control during the follow-up of the patient, considering the latest evidence of the therapeutic approach in these patients.

Key words: LADA, Anti-GAD, insulin, iDPP4

"The Final Work is the sole responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the contents presented in it"

Índice

Introdução.....	páginas 5 a 8
Caso Clínico.....	páginas 9 a 11
Discussão	
- Diagnóstico.....	páginas 12 a 14
- Auto anticorpos Anti-GAD.....	páginas 14 a 17
- Terapêutica.....	páginas 18 a 23
Conclusão.....	páginas 24 a 26
Agradecimentos.....	página 27
Bibliografia.....	páginas 28 a 31

Introdução

A diabetes autoimune do adulto resulta da destruição imunomediada das células β pancreáticas, podendo manifestar-se através de um amplo espectro de apresentações clínicas, como a diabetes tipo 1 do adulto (DMT1) ou a diabetes autoimune latente do adulto (LADA), uma forma da doença caracterizada por uma deterioração mais lenta e menos agressiva das células β , o que permite protelar o início de insulinoaterapia nestes doentes (Cernea et al., 2009a; Pozzilli & Pieralice, 2018). LADA engloba uma grande diversidade genética, fenotípica e humoral, o que torna o seu diagnóstico e tratamento desafiantes (Buzzetti et al., 2017). A *Immunology of Diabetes Society* propôs três critérios para o diagnóstico de LADA: (1) idade adulta à data do diagnóstico de diabetes(>30anos); (2) presença de autoanticorpos anti antígenos dos ilhéus pancreáticos circulantes; (3) pelo menos 6 meses sem necessidade de insulinoaterapia após o diagnóstico (Furlanos et al., 2005). Estes critérios são controversos porque, a idade mínima definida como *cut-off* para o diagnóstico é arbitrária, o perfil de autoanticorpos é altamente variável e a decisão de introduzir insulina na terapêutica é subjetiva, pois é definida pelo julgamento do médico (Brophy et al., 2008; Cernea et al., 2009a). LADA é a forma mais frequente de diabetes autoimune do adulto, representando cerca de 2-12% de todos os casos de diabetes na população adulta, sendo mais frequente em doentes do norte da Europa (Buzzetti et al., 2017; Hawa et al., 2013; B. Liu et al., 2020; Pozzilli & Pieralice, 2018).

Os autoanticorpos pancreáticos circulantes são marcadores de autoimunidade, sendo o seu doseamento uma das ferramentas mais valiosas para diferenciar a diabetes autoimune do adulto da diabetes tipo 2 (DMT2) (Falorni & Brozzetti, 2005; Hawa et al., 2013; Pozzilli & Pieralice, 2018). Podem ser pesquisados diferentes autoanticorpos com este intuito, nomeadamente auto anticorpos anti glutamato descarboxilase 65 (anti-GAD), anti ilhéus (ICA), anti insulina (IAA), anti proteína 2 associada ao insulinoma (anti-IA-2), anti transportador 8 do zinco (anti-ZnT8) e, mais recentemente, anti tetraspanina 7 (anti-TSPAN7) (Luo et al., 2021; Shi et al., 2019; Turner et al., 1997). Até à data, os Anti-GAD são os marcadores humorais mais sensíveis para o diagnóstico de DMT1 do adulto

e LADA (Cernea et al., 2009a; Gu et al., 2021). Ao contrário de outros marcadores, como IAA, Anti-IA-2 e Anti-ZnT8A, os títulos dos Anti-GAD não diminuem com a idade (Falorni & Brozzetti, 2005; Gorus et al., 1997; Lampasona et al., 2010; Vardi et al., 1988). A pesquisa de outros auto anticorpos permite identificar um número adicional modesto de doentes, cujos títulos de Anti-GAD foram negativos, sendo questionável a sua utilidade para diagnosticar diabetes autoimune do adulto (Hawa et al., 2013; Lampasona et al., 2010; Tuomi et al., 1999).

Para além de serem biomarcadores fundamentais para o diagnóstico de LADA, a avaliação dos títulos de Anti-GAD revelou-se uma ferramenta valiosa para a estratificação destes doentes em subgrupos (Buzzetti et al., 2007, 2017). Vários trabalhos constataram que doentes com títulos altos de Anti-GAD partilham mais características fenotípicas e genotípicas com DMT1. Por outro lado, os doentes com baixos títulos de Anti-GAD partilham um maior número de semelhanças com diabéticos tipo 2, pelo que, nestes doentes, se considera que a insulinoresistência assume um papel de maior relevância no processo fisiopatológico da doença, em relação à destruição autoimune dos ilhéus pancreáticos (Buzzetti et al., 2007; Fadiga et al., 2020; Hawa et al., 2013; Zampetti et al., 2012).

Vários estudos defendem que os níveis de Anti-GAD são o parâmetro mais informativo para avaliar a função das células β em doentes com LADA (X. Li et al., 2020; Turner et al., 1997; Zampetti et al., 2014). Alguns trabalhos indicam que o indivíduos com LADA e altos títulos de Anti-GAD progridem mais rapidamente para uma fase da doença com necessidade de insulinoaterapia, o que é a favor destes doentes apresentarem uma destruição autoimune das células pancreáticas mais agressiva (Hals et al., 2019; Kasuga et al., 1999; Radtke et al., 2009; Sørgerd et al., 2012; Zampetti et al., 2014). Contudo, outros estudos não conseguiram encontrar uma associação entre diferentes níveis de Anti-GAD e a progressão da doença ou necessidade de iniciar insulinoaterapia (Desai et al., 2007; Thunander et al., 2011).

Encontrar o melhor esquema terapêutico para um doente com LADA é desafiante, não só pela heterogeneidade destes doentes, mas também porque não

existem orientações terapêuticas estabelecidas, contudo há evidência de que o início precoce de insulino terapia, antes da falência das células β , pode ser vantajosa, pois aparenta permitir um melhor controlo metabólico destes doentes, quando comparado com medidas dietéticas isoladamente ou antidiabéticos orais, como metformina ou sulfonilureias (Maruyama et al., 2008; Thunander et al., 2011). Este benefício parece ser maior em doentes com títulos de Anti-GAD elevados e níveis de péptido C ainda preservados (Maruyama et al., 2008; Rosário et al., 2007). Ainda assim, apenas é consensual que a insulino terapia contribui para o controlo metabólico dos doentes com LADA, sendo contestável se permite incrementar o tempo em que as células pancreáticas se mantêm funcionais ou qual é a melhor fase da doença para a introduzir (Brophy et al., 2011; Buzzetti et al., 2020; Maddaloni et al., 2020).

Mais recentemente, há estudos que demonstram que os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4) podem proteger a função das células β . Estes fármacos desempenham não só um papel no controlo metabólico, pelos seus efeitos hipoglicemiantes, mas também atuam através de mecanismos imunomoduladores, o que torna o seu uso atrativo em doentes com diabetes de etiologia autoimune (Klemann & Wagner, 2016; Wang et al., 2018; Zhao et al., 2014). A adição de sitagliptina, um iDPP4, à terapêutica com insulina, permitiu uma melhor manutenção dos níveis de péptido C do que o tratamento apenas com insulina (Zhao et al., 2014). Outro iDPP4, saxagliptina mostrou-se eficaz no controlo metabólico de diabéticos com positividade para Anti-GAD e permitiu uma melhoria da função das suas células β (Buzzetti et al., 2016). Embora seja reconhecido que estes promissores agentes aliem benefícios no controlo metabólico dos doentes com LADA ao seu satisfatório perfil de segurança, a evidência relativa a este tema é escassa e não permite comprovar indubitavelmente que estes fármacos protejam efetivamente a função dos ilhéus pancreáticos (Buzzetti et al., 2020).

Assim, podemos identificar vários desafios na abordagem dos doentes com LADA, desde as dificuldades na sua identificação devido à inexistência de critérios diagnósticos robustos e ao vasto espetro de características clínicas com que se podem apresentar (Koufakis et al., 2020), à incerteza relativa quanto ao melhor esquema terapêutico para estes doentes, o que dificulta o alcance de um controlo rigoroso da

glicémia (Cernea et al., 2009; Maddaloni et al., 2020). Assim, é impreterível a realização de ensaios clínicos de alta qualidade, que possam auxiliar na resposta às questões relacionadas com LADA, uma forma heterogénea, complexa e misteriosa de diabetes autoimune no adulto (B. Liu et al., 2020).

Este trabalho tem como objetivo apresentar um caso clínico de diabetes tipo LADA, e com base neste, rever a literatura médica sobre esta patologia, destacando o seu diagnóstico, a relevância dos Anti-GAD e algumas das opções terapêuticas atualmente disponíveis.

Caso Clínico

D.A.S.P, doente do sexo masculino, 48 anos (nascido a 11/05/1969), natural de Angola, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, a 02 de julho de 2017, dirige-se ao serviço de urgência do Hospital de Santa Maria, por quadro de tonturas, polidipsia e sensação de lipotímia, associado a emagrecimento de cerca de 10 Kg em 1 mês. Encontrava-se hemodinamicamente estável e apirético. Negava outras queixas, nomeadamente respiratórias, urinárias ou digestivas. Apresentava glicémia capilar > 500mg/dl, uma cetonémia de 0,9mmol/L e a seguinte gasimetria arterial: pH 7,46; pCO₂ 32 mmHg; pO₂ 100 mmHg; HCO₃⁻ 24 mmol/L; Lactatos 13 mg/dL; Sódio (Na) 133 mmol/L; Potássio (K) 4,9 mmol/L; glucose 779 mg/dL. A restante avaliação analítica e clínica, não mostrava evidência de foco infeccioso. Após compensação metabólica, foi internado no serviço de Medicina I por quadro inaugural de diabetes, com cetose, sem cetoacidose.

O doente referia que, 7 meses antes, tinha realizado análises laboratoriais que revelaram hiperglicemia, mas negou ter iniciado medidas farmacológicas, tendo apenas adotado uma dieta com restrição glucídica. No mês anterior ao internamento, o doente afirmou ter desenvolvido queixas de poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda ponderal.

No internamento, iniciou terapêutica com insulina glargina, 10 U à ceia, associada a insulina de ação rápida, de acordo com glicémias capilares, apresentando glicémias capilares entre 110-250 mg/dL. Por estabilidade clínica, o doente teve alta no dia seguinte ao internamento, medicado com insulina glargina (10 U à ceia) e metformina (850 mg, 1 comprimido ao pequeno almoço e 1 comprimido ao jantar), recebeu indicações de como ajustar a insulina de acordo com o valor da glicémia e foi referenciado para a consulta de Endocrinologia do HSM.

A 07 de julho de 2017, realiza a 1ª consulta de seguimento em Endocrinologia, onde refere melhoria dos sintomas espoliativos previamente descritos. À observação, destaca-se um peso de 74 Kg, altura 175 cm, IMC 24,2 kg/m², PA 120/70 mmHg, e

ausência de alterações cutâneas, nomeadamente acantose *nigricans*. Negava alterações da visão. O exame neurológico sumário não mostrou alterações, nomeadamente da sensibilidade. Do ponto de vista analítico há a destacar: Glicémia (jejum) 213 mg/dL e hemoglobina glicada (HbA1c) 12,7%. A restante avaliação efetuada, nomeadamente a função renal e o perfil lipídico, eram normais (Quadro1).

	Resultado	Valor de referência
Colesterol total (mg/dL)	146	< 190 (baixo risco)
Colesterol HDL (mg/dL)	51	< 40 (risco elevado)
Colesterol LDL (cálculo) (mg/dL)	81	< 110 (baixo risco)
Triglicéridos (mg/dL)	70	< 150
Alanina-aminotransferase sérica (ALT) (U/L)	50	0-40
Aspartato-aminotransferase sérica (AST) (U/L)	26	0-40
Gama-glutamil transferase (GGT) (U/L)	50	0-60
Fosfatase alcalina sérica (FA) (U/L)	62	40-130
Ureia (mg/dL)	38	16-49
Creatinina (mg/dL)	0,75	0,7-1,2
Taxa de filtração glomerular (TFG) estimada (mL/min/1.73)	108	>60
Hormona tireoestimulante (TSH) (μU/mL)	1,13	0,30-4,20
Triiodotironina livre (FT3) (pg/mL)	2,35	2,0-4,4
Tiroxina livre (FT4) (ng/dL)	1,25	0,85-1,70

Quadro 1 - Avaliação analítica 03 de julho de 2017

Nesta consulta foi efetuado ajuste terapêutico e pedida reavaliação analítica com autoanticorpos pancreáticos tendo-se verificado que os Anti-GAD e os Anti-IA-2 eram positivos (Quadro 2).

Auto anticorpo	Resultado (U/mL)	Valor de referência (U/mL)
Anti-GAD	32,7	</= 17
Anti-IA-2	69,1	</= 28
IAA	< 0,3	

Quadro 2 - Níveis séricos de Autoanticorpos Pancreáticos (16 de outubro de 2017)

O doente tem mantido o seguimento na consulta de diabetes com necessidade de ajustes na terapêutica, encontrando-se atualmente medicado com insulina glargina 26 unidades e insulina asparte. À data da última consulta apresentava uma HbA1c de 7,5%. Não apresenta complicações macro ou microvasculares.

Desde o diagnóstico, o doente foi também acompanhado na consulta de Nutrição, na qual lhe foram ensinadas regras alimentares e foi sucessivamente reforçado o benefício em fazer contagem de hidratos de carbono, no entanto o doente recusou esta proposta. O doente mantém hábitos regulares de exercício físico.

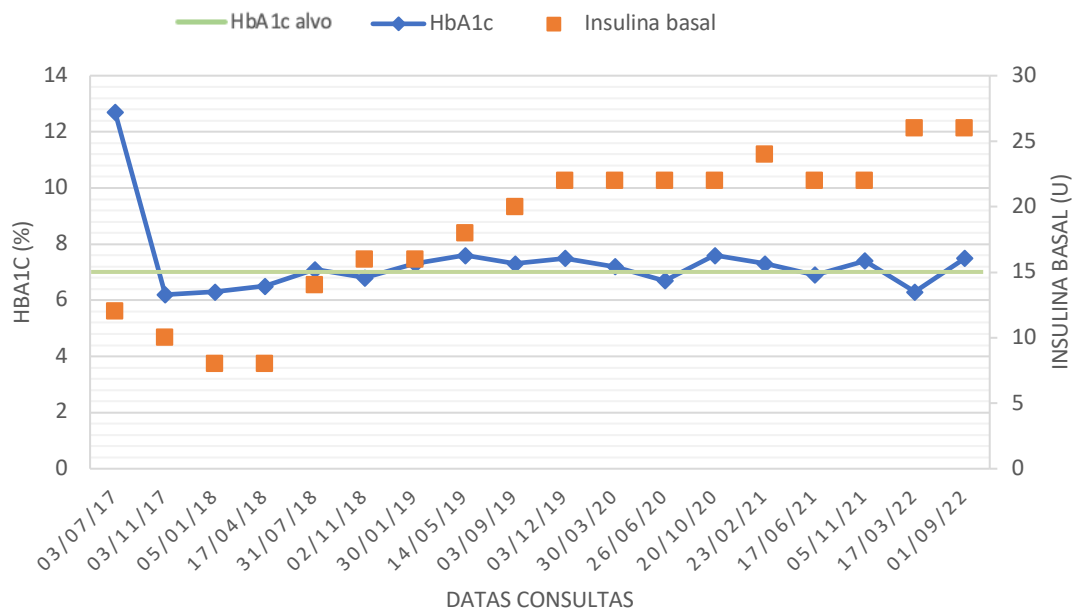


Gráfico 1 - Evolução da HbA1c ao longo do tempo e ajuste terapêutico em cada consulta

Discussão

Diagnóstico

Há evidência de que LADA é o tipo mais frequente de diabetes autoimune no adulto (Vich-Pérez et al., 2023), representando até cerca de 12% dos casos de diabetes nesta faixa etária (Buzzetti et al., 2020). Estima-se que 4 a 14% dos doentes diagnosticados com DMT2 apresentem pelo menos um autoanticorpo pancreático positivo, pelo que poderão ser classificados como casos de LADA (Buzzetti et al., 2017; Pozzilli & Pieralice, 2018). Contudo, há que referir que a prevalência de LADA varia entre estudos realizados em diversas populações (Vich-Pérez et al., 2023), o que pode ser justificado pela utilização de critérios de diagnóstico díspares entre trabalhos (Pozzilli & Pieralice, 2018), mas também pela prevalência heterogénea de autoanticorpos pancreáticos doseados para o seu diagnóstico, nomeadamente os Anti-GAD, em etnias diferentes (Barinas-mitchell et al., 1994; Dabelea et al., 2014).

Os doentes com LADA podem apresentar-se através de um amplo espectro de formas. Podem evidenciar sintomas sugestivos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, fadiga, perda de peso, mas também podem ser assintomáticos ao diagnóstico (Rajkumar & Levine, 2022). Assim como a DMT1, a diabetes tipo LADA resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas, contudo, este processo deverá ser mais lento e indolente (Maddaloni et al., 2020), pelo que é expectável que os doentes com LADA se apresentem com quadros subclínicos ao diagnóstico e raramente com complicações agudas da doença, nomeadamente com cetoacidose (Buzzetti et al., 2017; Pozzilli & Pieralice, 2018). Deverão existir fatores genéticos e interações ambientais distintas, que determinem histórias naturais da doença diferentes nestas duas formas de diabetes autoimune (Cernea et al., 2009). Dada esta heterogeneidade, quando um adulto é recém diagnosticado com diabetes, há que reconhecer características que sugiram que podemos estar perante um caso de LADA, para que seja possível proporcionar aos doentes a melhor terapêutica, permitindo atingir um adequado controlo metabólico e atrasar o surgimento de complicações da doença (Buzzetti et al.,

2017; Furlanos et al., 2006; Maddaloni et al., 2020). Não existem critérios diagnósticos consensualmente aceites para o diagnóstico de LADA, mas a *Immunology of Diabetes Society* apresentou três critérios que auxiliam a identificação destes doentes: idade adulta à data do diagnóstico de diabetes (>30 anos); presença de autoanticorpos anti antigénios dos ilhéus pancreáticos circulantes; pelo menos 6 meses sem necessidade de insulino-terapia após o diagnóstico (Furlanos et al., 2005).

Tendo em conta que o doseamento de autoanticorpos pancreáticos, sobretudo dos autoanticorpos Anti-GAD, é a forma mais eficaz de distinguir os doentes com LADA dos diabéticos tipo 2, é importante perceber quais são os doentes que beneficiam desta análise. Um IMC baixo ou normal é o parâmetro clínico que mais frequentemente motiva o doseamento destes autoanticorpos em doentes adultos com o diagnóstico inaugural de diabetes, contudo, doentes obesos também podem ter LADA, pelo que este não deverá ser o único critério a ser tido em conta (Buzzetti et al., 2017; Furlanos et al., 2006). Assim, para facilitar o diagnóstico diferencial entre LADA e DM tipo2, Furlanos et al. (2006) propuseram o “*LADA clinical risk score*”, que se baseia em características clínicas à data do diagnóstico: idade inferior a 50 anos, presença de sintomas agudos (como polidipsia, poliúria, perda de peso), IMC < 25 kg/m² e história pessoal ou familiar de doenças autoimunes. Num estudo prospetivo, constatou-se que a presença de pelo menos duas das características referidas tinha uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 71% para identificar doentes com LADA, ao passo que a presença de menos de duas das características tinha um valor preditivo negativo de 99% para excluir este diagnóstico. Para além destes, existem outros critérios clínicos que auxiliam na identificação de doentes onde é custo efetivo dosear os autoanticorpos pancreáticos circulantes (Monge et al., 2004; Vich-Pérez et al., 2023).

No caso clínico descrito, estamos perante um doente adulto, com 48 anos à data do diagnóstico de diabetes, sem fatores de risco cardiovasculares previamente conhecidos e um IMC normal (24,2 kg/m²). O doente negava antecedentes pessoais ou familiares de doenças autoimunes. Referia sintomas espoliativos com 1 mês de evolução, nomeadamente poliúria, polidipsia, polifagia, fadiga e perda ponderal de 10 Kg. Aplicando o “*LADA clinical risk score*” previamente referido, podíamos considerar

que existia uma probabilidade clínica elevada de estarmos perante um caso de LADA. Dosearam-se os autoanticorpos pancreáticos circulantes, tendo-se verificado que os Anti-GAD e Anti-IA-2 eram positivos. Desta forma, conjugando a clínica do doente com a sua avaliação analítica assumiu-se o diagnóstico de diabetes tipo LADA. Ainda que não seja necessário cumprir os critérios propostos pela *Immunology of Diabetes Society* para estabelecer este diagnóstico, o doente apresentado cumpre claramente dois destes critérios: tem mais de 30 anos à data do diagnóstico e tem auto anticorpos pancreáticos circulantes positivos. No que diz respeito ao terceiro critério proposto, ausência de necessidade de insulino terapia durante pelo menos 6 meses após o diagnóstico, embora tenha sido instituída terapêutica com insulina à data do diagnóstico formal de diabetes, é relatado que o doente apresentava hiperglicémias há cerca de 7 meses, tendo apenas adotado medidas dietéticas, como restrição de glúcidos, para o seu controlo. Além disso, a utilidade deste último critério para identificar doentes com LADA é questionável, uma vez que a introdução de insulino terapia está dependente do julgamento subjetivo do clínico, e também da medição de Anti-GAD, tendo-se verificado que médicos que doseiam estes auto anticorpos introduzem insulina no regime terapêutico dos seus doentes mais precocemente do que aqueles que não o fazem (Brophy et al., 2008; Buzzetti et al., 2017).

Auto anticorpos Anti-GAD

Como referido anteriormente, o doseamento de autoanticorpos pancreáticos é a ferramenta analítica mais útil para identificar casos de diabetes autoimune (Falorni & Brozzetti, 2005; Hawa et al., 2013; Pozzilli & Pieralice, 2018), sendo os anticorpos Anti-GAD os mais sensíveis para o diagnóstico de LADA (Cernea et al., 2009a; Gu et al., 2021; Maddaloni et al., 2020). Para além da sua utilidade diagnóstica, estes biomarcadores podem facilitar a estratificação de doentes com LADA segundo o seu fenótipo e genótipo, que pode ser bastante diversificado, podendo encontrar-se num amplo espectro de características entre DMT1 e DMT2, de acordo com diferentes graus de autoimunidade e insulino resistência (Buzzetti et al., 2007, 2017). Buzzetti et al. (2007) constataram, com base nos valores de Anti-GAD dos doentes do estudo NIRAD, que estes apresentavam uma distribuição bimodal, identificando dois subgrupos, um

subgrupo com altos níveis de Anti-GAD (> 32 unidades arbitrárias) e outro com baixos títulos (\leq 32 unidades arbitrárias). Os doentes do subgrupo Anti-GAD elevados partilhavam mais características genóticas e fenotípicas com diabéticos tipo 1, ao passo que os doentes no grupo Anti-GAD baixos eram mais semelhantes a diabéticos tipo 2, considerando-se que os primeiros sofrerão de uma destruição imunomediada mais intensa das células β pancreáticas, enquanto na patogénese dos segundos estará implicada uma resposta autoimune menos severa, mas deverá haver uma maior contribuição de insulinoresistência, como ocorre nos doentes com síndrome metabólica e DMT2 (Buzzetti et al., 2007; Fadiga et al., 2020; Hawa et al., 2013; Zampetti et al., 2012). Estes achados, corroboram a divisão proposta por Lohmann et al. (2001), que sugeriram os termos LADA 1 e 2 para dividir os doentes com LADA, de acordo com as suas características, como positividade para um ou múltiplos anticorpos antipancreáticos ou títulos baixos ou altos de Anti-GAD. Vários trabalhos concluíram que doentes com Anti-GAD elevados apresentam pior HbA_{1c}, níveis mais baixos de péptido C em jejum, menor IMC, níveis séricos mais baixos de colesterol total e triglicéridos, menor prevalência de síndrome metabólica, maior risco de cetoacidose diabética, maior frequência de positividade para outros auto anticorpos, anti antigénios pancreáticos e extrapancreáticos (como anticorpos anti-tireoperoxidase, anti-células parietais ou anti-21 hidroxilase), maior prevalência de haplótipos associados a risco aumentado de doenças autoimunes e eram maioritariamente mulheres (Buzzetti et al., 2007; Fadiga et al., 2020; Hawa et al., 2013; Lohmann et al., 2001; Zampetti et al., 2012). Existe evidência de que os indivíduos com níveis de Anti-GAD mais elevados apresentam maior suscetibilidade para desenvolver outras doenças autoimunes, nomeadamente disfunção tiroideia (Jin et al., 2011; Zampetti et al., 2012). Embora os doentes com Anti-GAD baixos exibam perfis mais próximos dos apresentados por diabéticos do tipo 2, que têm Anti-GAD negativos, os primeiros são mais jovens ao diagnóstico, têm menor IMC, níveis mais elevados de colesterol HDL e são mais frequentemente insulino dependentes (Hawa et al., 2013).

Existe evidência de que o doseamento de Anti-GAD é o melhor parâmetro para avaliar e prever a evolução da função das células β (X. Li et al., 2020; Turner et al., 1997; Zampetti et al., 2014). X. Li et al., (2020), num estudo prospetivo de 8 anos, revelaram

que a falência das células β (definida como péptido C em jejum < 75 pmol/L) ocorreu em 71,3% dos doentes com altos níveis de Anti-GAD, mas só se registou em 6,2% dos doentes com baixos títulos. Zampetti et al. (2014) não só verificaram que os doentes com LADA progridem mais rapidamente para uma fase de insulinodependência do que os doentes com DM2, mas também que níveis altos de Anti-GAD se associam a uma evolução mais rápida para esse estadio da doença, o que mais uma vez é consistente com uma destruição autoimune dos ilhéus mais exacerbada. O mesmo achado foi corroborado por outros trabalhos (Hals et al., 2019; Kasuga et al., 1999; Radtke et al., 2009; Sørgerd et al., 2012). Todavia, Desai et al. (2007) e Thunander et al. (2011) não identificaram estas associações.

Os valores *threshold* utilizados para estratificar os doentes em subgrupos consoante os seus títulos de Anti-GAD foram arbitrários e distintos entre trabalhos, pelo que não conseguimos enquadrar inequivocamente o doente do caso clínico num dos subgrupos propostos. Contudo, podemos identificar características que o aproximam de diabéticos tipo 1, e portanto do grupo com altos níveis de Anti-GAD, nomeadamente a necessidade precoce de introdução de insulina na terapêutica, o difícil controlo metabólico, traduzido por valores de HbA_{1c} acima do valor alvo havendo necessidade de doses crescentes de insulina, IMC normal, sintomas espoliativos agudos, tendência para quadros de cetose, ausência de dislipidemia ou outros componentes da síndrome metabólica e positividade para mais do que um autoanticorpo pancreático circulante (Ferrer & Dulsat, 2008; Pozzilli & Pieralice, 2018). Até à data não foi feito o diagnóstico, neste doente, de outras doenças autoimunes, nomeadamente patologia tiroideia, embora haja evidência de que doentes com altos títulos de Anti-GAD, sobretudo homens, apresentam maior suscetibilidade para tal (Zampetti et al., 2012). Por esse motivo, é sugerido que se mantenha uma monitorização rigorosa da função tiroideia dos doentes com diabetes autoimune com altos níveis de Anti-GAD (Jin et al., 2011).

Mesmo existindo dados que comprovem que os anticorpos Anti-GAD são biomarcadores valiosos no diagnóstico, estratificação e determinação da evolução de doentes com LADA, há que ter em conta algumas das suas limitações. Para além da sua prevalência estar associada a variabilidade étnica, a técnica utilizada e o doseamento de

diferentes epítomos do anticorpo também está associado a heterogeneidade de resultados (Daka et al., 2009; Gu et al., 2021; Luo et al., 2021). Além disso, os trabalhos que estudaram a evolução dos títulos destes autoanticorpos ao longo da doença, chegaram a resultados ambíguos: alguns sugerem que os títulos se mantêm positivos ao longo do tempo (Borg et al., 2002; Desai et al., 2007), ao passo que Sørgerd et al. (2012) constataram que a maioria dos doentes perde esta positividade ao fim de um período de *follow-up* de 10-13 anos. Este estudo constatou que os doentes que se tornaram Anti-GAD negativos eram mais velhos à data do diagnóstico, apresentavam IMC mais elevados, níveis mais baixos de Anti-GAD, pior perfil lipídico e níveis superiores de péptido C, comparativamente com os que mantiveram a positividade. Rosário et al. (2007) também concluíram que 20% dos doentes estudados com baixos títulos de Anti-GAD se tornaram Anti-GAD negativos ao fim de 3 anos. Contudo, no estudo de Sørgerd et al. (2012) mesmo os doentes que negativaram tinham níveis mais baixos de péptido C do que os doentes com DMT2, de modo que, a positividade transitória deste biomarcador de autoimunidade poderá ter relevância clínica. Enquanto há estudos que sugerem que nos doentes que permanecem Anti-GAD positivos, os níveis do anticorpo não variam ao longo do tempo (Sørgerd et al., 2012), outros estudos defendem a sua flutuação (Desai et al., 2007; Zampetti et al., 2014). Há trabalhos que se dedicaram a estudar a prevalência de Anti-GAD na população em geral e o seu valor preditivo para o desenvolvimento de diabetes, tendo concluído que estes eram mais frequentes na população diabética do que não diabética (Barinas-mitchell et al., 1994; Bosi et al., 1999; J. Li et al., 2021; Ruige et al., 1997; Tuomi et al., 1999). Alguns destes estudos constataram que em indivíduos não diabéticos, a presença de Anti-GAD se associou a maior risco de vir a desenvolver diabetes (Hampe et al., 2007; J. Li et al., 2021; Lundgren et al., 2010). Todavia, outros autores não identificaram esta associação (Bosi et al., 1999; Rolandsson et al., 2001). Vigo et al. (2007) embora não tenham concluído que a presença de Anti-GAD seja preditor do desenvolvimento de diabetes, reconheceram que estes anticorpos aumentam quase 10 vezes o risco de insulinodependência em diabéticos.

Terapêutica

Até ao momento não existem orientações consensualmente aceites que definam qual a melhor estratégia terapêutica para um doente com LADA. A terapêutica destes doentes deverá ter como objetivo não só um bom controlo metabólico, que previna o surgimento de complicações da doença, mas também deve procurar proteger a capacidade de produção endógena de insulina pelas células β pancreáticas residuais (Cernea et al., 2009). A introdução precoce de insulina, para além de contribuir para o controlo glicémico, parece preservar a função das células β ao permitir o seu repouso e diminuindo a glucotoxicidade (Cernea et al., 2009b; Koufakis et al., 2020; Maruyama et al., 2008). Constatou-se que a insulina tem propriedades anti-inflamatórias e reduz o infiltrado de células auto-reativas nos ilhéus, pelo que é uma arma terapêutica aliciante neste tipo de diabetes, em que existe insulinite resultante de uma resposta autoimune. Verificou-se que a administração de insulina exógena, ao reduzir o metabolismo das células β e a inflamação a que estas estão sujeitas, permite diminuir a expressão de antigénios por estas células e conseqüentemente, minimizar a sua destruição imunomediada pelos linfócitos T (Boehmer et al., 1995; Cernea et al., 2009). Rosário et al. (2007) verificaram que doentes com altos níveis de Anti-GAD, sujeitos a introdução de insulino-terapia em fases precoces da doença, mostraram uma maior capacidade de preservar os níveis de péptido C, melhor controlo glicémico e necessidade de doses menores de insulina do que doentes em quem esta introdução foi mais tardia. Maruyama et al. (2008) demonstraram, num período de *follow up* médio de 57 meses, que as vantagens de iniciar precocemente insulina são superiores em doentes com níveis de Anti-GAD mais elevados e níveis de péptido C ainda preservados. Nos doentes com baixos níveis de Anti-GAD e valores de péptido C mantidos, a progressão para um estadio de falência das células β é lenta, pelo que o benefício desta estratégia só deverá ser evidente em estudos com períodos de *follow up* mais longos. Ainda que alguns autores tenham concluído que o início precoce de insulino-terapia seja protetor da função dos ilhéus (Kobayashi et al., 1996; Koufakis et al., 2020; Maruyama et al., 2008; Rosário et al., 2007), há estudos que não o corroboram (Thunander et al., 2011). Ainda assim, Thunander et al. (2011) constataram que doentes com LADA tratados com

insulina de forma precoce apresentavam melhor controlo metabólico do que doentes tratados com dieta e antidiabéticos orais, como metformina e sulfonilureias (SU). Em 2011, a Cochrane apresentou uma revisão sistemática sobre as abordagens terapêuticas em LADA revelando que o uso de SU estava associado a pior controlo metabólico do que o conseguido com insulinoterapia, com progressão mais rápida para um estadio de insulino dependência (Brophy et al., 2011). Em suma, à luz do conhecimento atual, sabemos que a insulinoterapia é uma estratégia com um perfil de eficácia e segurança satisfatórios para manter um bom controlo metabólico nos doentes com LADA, contudo, há falta de evidência quanto à sua capacidade de prevenir a falência das células β nestes doentes e qual a melhor fase da doença para a sua introdução (Buzzetti et al., 2020; Koufakis et al., 2020).

O uso de inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4), uma classe de antidiabéticos orais, no tratamento de diabetes tipo LADA é uma aposta promissora, tendo-se verificado que o seu uso poderá preservar os níveis de péptido C nestes doentes (Buzzetti et al., 2017). Os iDPP4 previnem a degradação de incretinas endógenas, como *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) pela enzima DPP4 (Wang et al., 2018). A secreção de incretinas depende da ingesta, e estas atuam diretamente nas células β , estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicémia, o que diminui o risco de hipoglicémia. Adicionalmente, as incretinas podem promover a proliferação das células β e evitar a sua apoptose (Drucker, 2006). CD26 é uma glicoproteína membranar nos linfócitos T, com atividade DPP4, contudo a função desta glicoproteína vai para além da sua atividade enzimática, estando envolvida na regulação da maturação, ativação e migração dos linfócitos T, assumindo estas células um papel de destaque na destruição dos ilhéus. Assim, o uso de iDPP4 em LADA é promissor por conjugar efeitos metabólicos hipoglicemiantes com a capacidade de intervir na fisiopatologia autoimune da doença (Klemann & Wagner, 2016; Wang et al., 2018; Zhao et al., 2014). Outro achado interessante que fomenta a utilização destes fármacos nos doentes com LADA, é que se verificou que estes doentes expressam maior atividade DPP4 do que outros tipos de diabéticos ou indivíduos saudáveis (Duvnjak et al., 2016). O mesmo estudo revelou que a maior atividade DPP4

se associa a níveis mais altos de Anti-GAD, pior HbA1c e necessidade de doses mais elevadas de insulina.

Vários ensaios clínicos realizados em doentes com LADA mostraram benefícios no uso de iDPP4 nesta população. Zhao et al. (2014) demonstraram, num grupo de doentes diagnosticados com LADA há menos de 3 anos, que a combinação de insulina e sitagliptina permitia uma maior manutenção dos níveis de péptido C comparativamente ao grupo de controlo medicado apenas com insulina, onde se registou um declínio do mesmo marcador. Numa revisão sistemática realizada posteriormente, esta terapêutica combinada pareceu garantir um melhor controlo glicémico, tendo também a vantagem de diminuir a ocorrência de efeitos adversos como hipoglicémia (Lin et al., 2022). Outro estudo que comparou os efeitos nos valores de péptido C ao adicionar linagliptina ou glimepirida a metformina em doentes com LADA, constatou que os mesmos aumentaram no primeiro grupo e diminuíram no segundo. Os valores de glicémia atingidos com as duas opções terapêuticas foram semelhantes (Johansen et al., 2014). Buzzetti et al. (2016) concluíram que a saxagliptina era eficaz no controlo metabólico de doentes Anti-GAD positivos e que, o mesmo fármaco podia melhorar a função dos ilhéus de Langerhans, mas as conclusões resultaram de períodos de curta duração terapêutica (24 semanas) e a amostra de doentes estudados era pequena. Num estudo com 21 meses de *follow up*, Hals et al. (2019) compararam a função das células β em doentes com LADA, com controlo metabólico semelhante (excluindo o efeito da glucotoxicidade nos resultados), tratados com insulina vs sitagliptina, tendo verificado que ambos os grupos atingiram níveis semelhantes de manutenção da função destas células. Perceberam também que, independentemente do braço terapêutico, doentes com altos níveis de Anti-GAD apresentam um declínio mais acentuado dos valores de péptido C, enquanto doentes com baixos níveis deste autoanticorpo e ausência de outros autoanticorpos não têm uma deterioração tão acentuada. Esta observação favorece a tese de que os doentes com marcadores de autoimunidade mais reduzidos apresentam um baixo risco de se tornarem insulino dependentes, e como tal, poderão ser tratados como diabéticos tipo 2, sem a introdução imediata de insulino terapia, sem que isso aumente a probabilidade de evoluírem para um estadio de insulino dependência (Hals et al., 2019). Curiosamente, existem relatos de doentes com LADA cujos títulos de Anti-

GAD reduziram após o início de terapêutica com sitagliptina (Yanai, 2018). Mais uma vez, a evidência científica até à data não permite garantir que os iDPP4 sejam uma boa aposta para preservar a função das células β , mas estes fármacos parecem ser uma aposta que alia uma boa capacidade de controlo metabólico a um perfil de segurança favorável em LADA (Buzzetti et al., 2020).

O doente do caso clínico apresentado iniciou insulinoterapia assim que foi feito o diagnóstico de diabetes. O regime terapêutico deste doente combinava insulina glargina, com ação prolongada, e insulina de ação rápida. A dose de insulina foi ajustada ao longo do tempo de acordo com os registos das glicémias e com os valores de HbA1c apresentados. O doente necessitou inicialmente de 10 a 12 unidades de insulina basal, tendo sido possível reduzir a HbA1c à apresentação de 12,7% para 6,2% em 4 meses. Todavia, cerca de 1 ano após o diagnóstico houve necessidade de titular as doses de insulina para valores mais elevados a fim de tentar manter um bom controlo metabólico. À data da última consulta o doente apresenta um valor de HbA1c de 7,5%, estando medicado com 26 unidades de insulina lenta. Neste doente não foi iniciada terapêutica com iDPP4. Para além da insulina, o doente tem sido seguido do ponto de vista dietético na consulta de Nutrição, e embora não realize as contagens dos hidratos de carbono, mantém cuidados com a alimentação e realiza atividade física de modo regular. Como na fisiopatologia de LADA também está implicado um componente de insulinoresistência, o combate de fatores que contribuem para este fenómeno através de alterações de estilos de vida, como o cuidado com a alimentação, a prática de atividade física ou a cessação tabágica podem ter benefícios nestes doentes (Buzzetti et al., 2020). Podemos concluir que o esquema terapêutico seguido pelo doente, composto por medidas não farmacológicas, como um plano alimentar e de exercício físico adequados, e insulinoterapia, ainda que tenham conseguido garantir valores adequados de HbA1c durante o primeiro ano de doença, não permitiram atingir a longo prazo o controlo metabólico desejável (HbA1c < 7%) (Elsayed et al., 2023).

Note-se que o doente, antes de ter desenvolvido um quadro de cetose e ter sido estabelecido o diagnóstico de diabetes, referiu a presença de hiperglicémias nos sete meses anteriores e a instalação de um quadro espoliativo no mês prévio ao diagnóstico,

tendo sido apenas adotadas medidas dietéticas nesse período. Assim, podemos questionar-nos se não teria sido benéfico para o doente ter sido colocada a hipótese diagnóstica de LADA mais precocemente e instituída terapêutica farmacológica nesse sentido, uma vez que, como referido anteriormente, há evidência que sugere que a introdução precoce de insulina pode retardar a falência das células β pancreáticas (Kobayashi et al., 1996; Koufakis et al., 2020; Maruyama et al., 2008; Rosário et al., 2007). Se assim for, quer os sintomas espoliativos apresentados, como a poliúria, polidipsia e perda de peso, quer o episódio de cetose que motivou a ida do doente ao serviço de urgência, poderiam ter sido evitados.

Provavelmente a associação de um iDPP4, à terapêutica do doente teria sido uma boa opção para permitir um bom controlo metabólico, aliado à possibilidade de preservar durante um maior período a capacidade de produção endógena de insulina pelas células β pancreáticas. Tal como mencionado previamente, comparativamente à terapêutica com insulina isoladamente, a terapêutica combinada de um iDPP4 e insulina, em doentes com LADA, parece diminuir os níveis de HbA1c, reduzir a glicémia em jejum e aumentar os níveis de péptido C, com menor incidência de hipoglicémias. Assim, esta combinação terapêutica poderia ter sido melhor escolha para um doente com LADA (Lin et al., 2022). Neste doente, por se ter apresentado com um quadro de cetose e insulinopénico, a terapêutica com iDPP4 de forma isolada, sem insulina, não seria uma opção adequada.

Ainda que não existam orientações terapêuticas consensualmente aceites para estes doentes, um grupo de peritos internacionais propôs um algoritmo de decisão terapêutica para doentes com LADA. Estas orientações regem-se pelo valor de péptido C, utilizando-o como marcador representativo da função das células β pancreáticas dos doentes. Este grupo considera que não devemos usar os níveis de Anti-GAD para orientar a terapêutica dos doentes na prática clínica, uma vez que não há valores *cut off* bem definidos para categorizar os doentes em grupos Anti-GAD elevados ou baixos e há variações nos títulos de Anti-GAD medidos entre laboratórios, embora reconheçam que doentes com valores mais altos de Anti-GAD têm maior tendência para progredir para um estadio de insulinodependência. Desta forma, estes autores recomendam que a

monitorização dos níveis de péptido C deverá ser o elemento essencial para a escolha e ajuste da terapêutica ao longo do curso da doença. Assim, este grupo sugere que doentes com baixos níveis de péptido C deverão ser tratados como diabéticos do tipo 1, com um regime baseado em insulinoterapia, enquanto doentes com níveis mais conservados de péptido C, deverão seguir um regime terapêutico mais semelhante ao de doentes com DMT2, evitando antidiabéticos que contribuam para uma evolução mais rápida para a falência dos ilhéus, como as SU, e associando insulina sempre que seja necessário para atingir um controlo metabólico desejado e prevenir as complicações crónicas da doença (Buzzetti et al., 2020).

Conclusão

O doente do caso clínico cumpre critérios clínicos e analíticos que são sugestivos do diagnóstico de diabetes tipo LADA, nomeadamente a idade de surgimento, o quadro clínico de apresentação, o IMC, ausência de fatores de risco cardiovasculares e doseamento positivo dos autoanticorpos Anti-GAD e Anti-IA-2. Este doente iniciou insulinoaterapia quando teve o diagnóstico de diabetes, embora sejam descritas hiperglicémias pelo menos nos 7 meses anteriores. Houve necessidade de aumentar as doses de insulina ao longo do seguimento, na tentativa de atingir um controlo metabólico satisfatório, contudo, aquando da última consulta, o doente apresentava uma HbA1c de 7,5%, valor acima do alvo (HbA1c < 7%). Nesta data, cerca de 5 anos após o diagnóstico, não apresenta complicações da doença.

Este caso clínico demonstra que o recurso a ferramentas que têm por base critérios clínicos, como “*LADA clinical risk score*” é um método simples e eficaz para rastrear doentes em quem existe benefício no doseamento de autoanticorpos pancreáticos circulantes, sobretudo os Anti-GAD, possibilitando o diagnóstico desta forma de diabetes. Alternativamente a um pedido exclusivamente motivado por um valor baixo ou normal de IMC, a decisão de proceder a este doseamento deverá preferencialmente ter por base este tipo de ferramentas clínicas mais abrangentes, já que os doentes com LADA também se podem apresentar com excesso de peso (Buzzetti et al., 2017; Furlanos et al., 2006). A utilização de critérios de diagnóstico como os propostos pela *Immunology of Diabetes Society* para o diagnóstico de LADA é útil quer na prática clínica, quer na seleção de doentes para a elaboração de estudos uniformizados, contudo há que reconhecer as suas limitações, nomeadamente devido à sua subjetividade, e deve ser tido em conta que a existência de outros conjuntos de critérios traz ambiguidade ao diagnóstico (Maddaloni et al., 2020). Há trabalhos que sugerem o uso de métodos alternativos para a identificação de doentes com LADA, por exemplo, o ratio péptido C/creatinina na urina, um teste não invasivo que avalia a secreção endógena de insulina, poderá ser útil sobretudo na distinção entre doentes com LADA e DMT2, propiciando o início precoce de terapêuticas que preservem a função

das células β remanescentes, como a insulino-terapia, em detrimento de outros fármacos desprovidos dessa capacidade (W. Liu et al., 2019).

Os Anti-GAD são elementos fundamentais para o diagnóstico de LADA. Seria benéfico compreender melhor o seu valor preditivo para o desenvolvimento de diabetes e para a falência das células β , como ocorre a sua variação ao longo da história natural da doença, perceber e uniformizar qual o epítipo do auto anticorpo que deve ser doseado e estabelecer um valor de corte para categorizar os doentes em subgrupos consoante os títulos de Anti-GAD. A resposta a estas questões pode incrementar a utilidade clínica deste biomarcador, tornando o seu doseamento mais custo-efetivo.

No que diz respeito à terapêutica para esta patologia, há dados que sugerem que o início precoce de insulino-terapia protege as células β , sendo a primeira linha terapêutica para grande parte dos doentes com LADA (Maddaloni et al., 2020; Thunander et al., 2011). Todavia, em doentes onde existe um componente importante de insulino-resistência ou em quem ainda existe um bom reservatório de células β , poderá ser benéfico adotar outras estratégias (Maddaloni et al., 2020). O recurso a antidiabéticos incretinomiméticos, como os iDPP4, é uma opção terapêutica a considerar. Estes fármacos são uma arma terapêutica promissora na diabetes tipo LADA, verificando-se que contribuem para a manutenção de um bom controlo metabólico, quer utilizados em combinação com a insulina, quer em monoterapia, sendo necessários mais trabalhos que comprovem que para além desse benefício, podem preservar a capacidade de secreção endógena de insulina (Buzzetti et al., 2020). Posteriormente, verificou-se que a associação de vitamina D3 a um iDPP4, saxagliptina, parece ser um esquema terapêutico com potencial efeito protetor das células β nos doentes com LADA (Zhang et al., 2020). Tendo em conta que, tanto pela heterogeneidade dos doentes, como pela falta de evidência na utilização dos fármacos antidiabéticos em LADA, não existem orientações standardizadas que possam ser aplicadas a todos os doentes, a abordagem terapêutica deverá ser feita de forma personalizada e individualizada (Buzzetti et al., 2020).

Em suma, a diabetes tipo LADA, ainda que tenha uma prevalência significativa a nível global, é alvo de grandes questões, no que toca ao seu diagnóstico, prognóstico e terapêutica. A maioria dos estudos realizados até ao momento não fornecem o conhecimento que permita elaborar orientações clínicas rigorosas e consensualmente aceites, aplicáveis à prática clínica. Esta lacuna deve-se ao facto de não existir uma definição singular de LADA, os estudos existentes terem por base amostras pequenas e serem realizados em diferentes populações (Brophy et al., 2011). Para uma boa gestão destes doentes, são necessários mais trabalhos, que possam gerar um maior entendimento sobre esta misteriosa forma de diabetes.

Agradecimentos

Deixo um agradecimento especial à Dra. Ema Nobre, que amavelmente se disponibilizou para orientar este trabalho, me auxiliou a encontrar respostas para as questões que foram surgindo ao longo da sua realização e sempre me recebeu com grande simpatia.

Quero também agradecer à minha família e aos meus amigos pela motivação e confiança que me transmitiram durante a elaboração deste trabalho, sem as quais o resultado final não seria igual.

Bibliografia

- Barinas-mitchell, E., Pietropaolo, S., Zhang, Y., Henderson, T., Trucco, M., Kuller, L. H., & Pietropaolo, M. (1994). *Islet Cell Autoimmunity in a Triethnic Adult Population*. 1293–1302.
- Boehmer, V., Science, H., Schloot, N., & Eisenbarth, G. S. (1995). *Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity*. 93(6), 822–825.
- Borg, H., Gottsäter, A., Fernlund, P., & Sundkvist, G. (2002). A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*, 51(6), 1754–1762. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1754>
- Bosi, E., Garancini, M. P., Poggiali, F., Bonifacio, E., & Gallus, G. (1999). Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy. *Diabetologia*, 42(7), 840–844. <https://doi.org/10.1007/s001250051235>
- Brophy, S., Davies, H., Mannan, S., Brunt, H., & Williams, R. (2011). Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006165.pub3>
- Brophy, S., Yderstræde, K., Mauricio, D., Hunter, S., Hawa, M., Pozzilli, P., Scherthaner, G., Schoot, N., Buzzetti, R., Davies, H., Leslie, D., & Williams, R. (2008). Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 31(3), 439–441. <https://doi.org/10.2337/dc07-1308>
- Buzzetti, R., Di Pietro, S., Giaccari, A., Petrone, A., Locatelli, M., Suraci, C., Capizzi, M., Arpi, M. L., Bazzigaluppi, E., Dotta, F., & Bosi, E. (2007). High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*, 30(4), 932–938. <https://doi.org/10.2337/dc06-1696>
- Buzzetti, R., Pozzilli, P., Frederich, R., Iqbal, N., & Hirshberg, B. (2016). Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(3), 289–296. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2717>
- Buzzetti, R., Tuomi, T., Mauricio, D., Pietropaolo, M., Zhou, Z., Pozzilli, P., & Leslie, R. D. (2020). Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes*, 69(10), 2037–2047. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- Buzzetti, R., Zampetti, S., & Maddaloni, E. (2017). Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(11), 674–686. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
- Cernea, S., Buzzetti, R., & Pozzilli, P. (2009a). Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2. <https://doi.org/10.2337/dc09-s317>
- Cernea, S. pd., Buzzetti, R., & Pozzilli, P. (2009b). Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 32 Suppl 2. <https://doi.org/10.2337/dc09-s317>
- Dabelea, D., Ma, Y., Knowler, W. C., Marcovina, S., Saudek, C. D., Arakaki, R., White, N. H., Kahn, S. E., Orchard, T. J., Goldberg, R., Palmer, J., & Hamman, R. F. (2014). Diabetes autoantibodies do not predict progression to diabetes in adults: The Diabetes Prevention Program. *Diabetic Medicine*, 31(9), 1064–1068. <https://doi.org/10.1111/dme.12437>
- Daka, B., Svensson, M., Lernmark, Å., Mincheva-Nilsson, L., Hallmans, G., & Rolandsson, O. (2009). Low agreement between radio binding assays in analyzing glutamic acid decarboxylase (GAD65Ab) autoantibodies in patients classified with type 2 diabetes. *Autoimmunity*, 42(6), 507–514. <https://doi.org/10.1080/08916930902911720>
- Desai, M., Cull, C. A., Horton, V. A., Christie, M. R., Bonifacio, E., Lampasona, V., Bingley, P. J., Levy, J. C., Mackay, I. R., Zimmet, P., Holman, R. R., & Clark, A. (2007). GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia*, 50(10), 2052–2060. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0745-6>
- Drucker, D. J. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 3(3), 153–165. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004>
- Duvnjak, L., Blaslov, K., Vučić Lovrenčić, M., & Knežević Čuča, J. (2016). Persons with latent autoimmune diabetes in adults express higher dipeptidyl peptidase-4 activity compared to persons with type 2 and type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 121, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.013>
- Elsayed, Nuha; Aleppo, G. (2023). 6. *Glycemic Targets : Standards of Care in Diabetes — 2023*. 46(January), 97–110.
- Fadiga, L., Saraiva, J., Catarino, D., Frade, J., Melo, M., & Paiva, I. (2020). Adult-onset autoimmune diabetes: comparative analysis of classical and latent presentation. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00616-1>
- Falorni, A., & Brozzetti, A. (2005). Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 119–133. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.010>

- Ferrer, E., & Dulsat, C. (2008). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Drugs of the Future*, 33(11), 963–967. <https://doi.org/10.1358/dof.2008.033.011.1270835>
- Fournalanos, S., Dotta, F., Greenbaum, C. J., Palmer, J. P., Rolandsson, O., Colman, P. G., & Harrison, L. C. (2005). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*, 48(11), 2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>
- Fournalanos, S., Perry, C., Stein, M. S., Stankovich, J., Harrison, L. C., & Colman, P. G. (2006). A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*, 29(5), 970–975. <https://doi.org/10.2337/dc05-2101>
- Gorus, F. K., Goubert, P., Semakula, C., Vandewalle, C. L., De Schepper, J., Scheen, A., Christie, M. R., & Pipeleers, D. G. (1997). IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *Diabetologia*, 40(1), 95–99. <https://doi.org/10.1007/s001250050648>
- Gu, Y., Jia, X., Vartak, T., Miao, D., Dong, F., Jerram, S. T., Rewers, M., Ferrara, A., Lawrence, J. M., Yu, L., & Leslie, R. D. (2021). Improving clinical utility of GAD65 autoantibodies by electrochemiluminescence assay and clinical phenotype when identifying autoimmune adult-onset diabetes. *Diabetologia*, 64(9), 2052–2060. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05492-6>
- Hals, I. K., Fiskvik Fleiner, H., Reimers, N., Astor, M. C., Filipsson, K., Ma, Z., Grill, V., & Björklund, A. (2019). Investigating optimal β -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: Results from a 21-month randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(10), 2219–2227. <https://doi.org/10.1111/dom.13797>
- Hampe, C. S., Hall, T. R., Ågren, Å., & Rolandsson, O. (2007). Longitudinal changes in epitope recognition of autoantibodies against glutamate decarboxylase 65 (GAD65Ab) in prediabetic adults developing diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*, 148(1), 72–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03334.x>
- Hawa, M. I., Kolb, H., Schloot, N., Beyan, H., Paschou, S. A., Buzzetti, R., Mauricio, D., De Leiva, A., Yderstraede, K., Beck-Neilsen, H., Tuomilehto, J., Sarti, C., Thivolet, C., Hadden, D., Hunter, S., Scherthner, G., Scherbaum, W. A., Williams, R., Brophy, S., ... Leslie, R. D. (2013). Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*, 36(4), 908–913. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- Jin, P., Huang, G., Lin, J., Yang, L., Xiang, B., Zhou, W., & Zhou, Z. G. (2011). High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clinical Endocrinology*, 74(5), 587–592. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.03976.x>
- Johansen, O. E., Boehm, B. O., Grill, V., Torjesen, P. A., Bhattacharya, S., Patel, S., Wetzel, K., & Woerle, H. J. (2014). C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*, 37(1), 11–12. <https://doi.org/10.2337/dc13-1523>
- Kasuga, A., Maruyama, T., Nakamoto, S., Ozawa, Y., Suzuki, Y., & Saruta, T. (1999). High-titer autoantibodies against glutamic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin requirement in adult diabetic patients. *Journal of Autoimmunity*, 12(2), 131–135. <https://doi.org/10.1006/jaut.1998.0261>
- Klemann, C., & Wagner, L. (2016). *Cut to the chase : a review of CD26 / dipeptidyl peptidase-4 ' s (DPP4) entanglement in the immune system.* 1–21. <https://doi.org/10.1111/cei.12781>
- Kobayashi, T., Nakanishi, K., Murase, T., & Kosaka, K. (1996). Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*, 45(5), 622–626. <https://doi.org/10.2337/diabetes.45.5.622>
- Koufakis, T., Katsiki, N., Zebekakis, P., Dimitriadis, G., & Kotsa, K. (2020). Therapeutic approaches for latent autoimmune diabetes in adults: One size does not fit all. *Journal of Diabetes*, 12(2), 110–118. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12982>
- Lampasona, V., Petrone, A., Tiberti, C., Capizzi, M., Spoletini, M., Di Pietro, S., Songini, M., Bonicchio, S., Giorgino, F., Bonifacio, E., Bosi, E., & Buzzetti, R. (2010). Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*, 33(1), 104–108. <https://doi.org/10.2337/dc08-2305>
- Li, J., Lin, S., Deng, C., & Xu, T. (2021). Predictive value of gad antibody for diabetes in normal chinese adults: A retrospective cohort study in China. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14, 885–893. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S298068>
- Li, X., Chen, Y., Xie, Y., Xiang, Y., Yan, X., Huang, G., & Zhou, Z. (2020). Decline pattern of beta-cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes: An 8-year prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(7), 2331–2340. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa205>
- Lin, T., Cai, Y., Tang, L., Lian, Y., Liu, M., & Liu, C. (2022). Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 1–14. <https://doi.org/10.1111/jdi.13814>

- Liu, B., Xiang, Y., Liu, Z., & Zhou, Z. (2020). Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3205>
- Liu, W., Huang, X., Zhang, X., Cai, X., Han, X., Zhou, X., Chen, L., Zhang, R., Gong, S., Wang, Y., & Ji, L. (2019). Urinary c-peptide creatinine ratio as a non-invasive tool for identifying latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 12, 2531–2537. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S229675>
- Lohmann, T., Kellner, K., Verlohren, H. J., Krug, J., Steindorf, J., Scherbaum, W. A., & Seissler, J. (2001). Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*, 44(8), 1005–1010. <https://doi.org/10.1007/s001250100602>
- Lundgren, V. M., Isomaa, B., Lyssenko, V., Laurila, E., Korhonen, P., Groop, L. C., & Tuomi, T. (2010). GAD Antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population. *Diabetes*, 59(2), 416–422. <https://doi.org/10.2337/db09-0747>
- Luo, S. M., Liu, B. W., Yin, W. F., Li, X., & Zhou, Z. G. (2021). A long and winding road to understand latent autoimmune diabetes in adults. *Chinese Medical Journal*, 134(1), 1–4. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001321>
- Maddaloni, E., Moretti, C., Mignogna, C., & Buzzetti, R. (2020). Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. *Maturitas*, 137(March), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.014>
- Maruyama, T., Tanaka, S., Shimada, A., Funae, O., Kasuga, A., Kanatsuka, A., Takei, I., Yamada, S., Harii, N., Shimura, H., & Kobayashi, T. (2008). Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(6), 2115–2121. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2267>
- Monge, L., Bruno, G., Pinach, S., Grassi, G., Maghenzani, G., Dani, F., & Pagano, G. (2004). A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabetic Medicine*, 21(5), 456–459. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01177.x>
- Pozzilli, P., & Peralice, S. (2018). Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons. *Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 147–159. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
- Radtke, M. A., Midthjell, K., Nilsen, T. I. L., & Grill, V. (2009). 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-trondelag health (HUNT) study. *Diabetes Care*, 32(2), 245–250. <https://doi.org/10.2337/dc08-1468>
- Rajkumar, V., & Levine, S. N. (2022). Latent Autoimmune Diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Rolandsson, O., Hägg, E., Nilsson, M., Hallmans, G., Mincheva-Nilsson, L., & Lernmark, Å. (2001). Prediction of diabetes with body mass index, oral glucose tolerance test and islet cell autoantibodies in a regional population. *Journal of Internal Medicine*, 249(4), 279–288. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00813.x>
- Rosário, P. W. S., Reis, J. S., Fagundes, T. A., Calsolari, M. R., Amim, R., Silva, S. C., & Purisch, S. (2007). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): Usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 51(1), 52–58. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000100009>
- Ruige, J. B., Batstra, M. R., Aanstoot, H. J., Bouter, L. M., Bruining, G. J., De Neeling, J. N. D., & Heine, R. J. (1997). Low prevalence of antibodies to GAD65 in a 50- to 74-year-old general Dutch population: The Hoorn Study. *Diabetes Care*, 20(7), 1108–1110. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1108>
- Shi, X., Huang, G., Wang, Y., Liu, Z., Deng, C., Li, X., Zheng, P., & Zhou, Z. (2019). Tetraspanin 7 autoantibodies predict progressive decline of beta cell function in individuals with LADA. *Diabetologia*, 62(3), 399–407. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4799-4>
- Sørgerd, E. P., Skorpen, F., Kvaløy, K., Midthjell, K., & Grill, V. (2012). Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: The HUNT study, Norway. *Diabetologia*, 55(5), 1310–1318. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
- Thunander, M., Thorgeirsson, H., Törn, C., Petersson, C., & Landin-Olsson, M. (2011). β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: A 3-year follow-up. *European Journal of Endocrinology*, 164(2), 239–245. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0901>
- Tuomi, T., Carlsson, Å. L., Li, H., Isomaa, B., Miettinen, A., Nilsson, A., Nissén, M., Ehrnström, B. O., Forsén, B., Snickars, B., Lahti, K., Forsblom, C., Saloranta, C., Taskinen, M. R., & Groop, L. C. (1999). Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 48(1), 150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>
- Turner, R., Stratton, I., Horton, V., Manley, S., Zimmet, P., Mackay, I. R., Shattock, M., Bottazzo, G. F., & Holman, R. (1997). UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*, 350(9087), 1288–1293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03062-6)

- Vardi, P., Ziegler, A. G., Mathews, J. H., Dib, S., Keller, R. J., Ricker, A. T., Wolfsdorf, J. I., Herskowitz, R. D., Rabizadeh, A., Eisenbarth, G. S., & Soeldner, J. S. (1988). Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes: Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care*, *11*(9), 736–739. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.9.736>
- Vich-Pérez, P., Abánades-Herranz, J. C., Mora-Navarro, G., Carrasco-Sayalero, Á. M., Salinero-Fort, M. Á., Sevilla-Machuca, I., Sanz-Pascual, M., Álvarez Hernández-Cañizares, C., & de Burgos-Lunar, C. (2023). Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *PLoS One*, *18*(2), e0281657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281657>
- Vigo, A., Duncan, B. B., Schmidt, M. I., Couper, D., Heiss, G., Pankow, J. S., & Ballantyne, C. M. (2007). Glutamic acid decarboxylase antibodies are indicators of the course, but not of the onset, of diabetes in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *40*(7), 933–941. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000121>
- Wang, X., Zheng, P., Huang, G., Yang, L., & Zhou, Z. (2018). Dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitors: promising new agents for autoimmune diabetes. *Clinical and Experimental Medicine*, *18*(4), 473–480. <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0519-0>
- Yanai, H. (2018). A decrease in glutamic acid decarboxylase autoantibody levels with sitagliptin use in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *44*, 188–189. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.002>
- Zampetti, S., Campagna, G., Tiberti, C., Songini, M., Arpi, M. L., De Simone, G., Cossu, E., Cocco, L., Osborn, J., Bosi, E., Giorgino, F., Spoletini, M., Buzzetti, R., Adda, G., Di Lembo, S., Agliandolo, A., Cattaneo, A., Scassi, V., Anichini, R., ... Petrone, A. (2014). High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: A 7-year follow-up (NIRAD study 7). *European Journal of Endocrinology*, *171*(6), 697–704. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0342>
- Zampetti, S., Capizzi, M., Spoletini, M., Campagna, G., Leto, G., Cipolloni, L., Tiberti, C., Bosi, E., Falorni, A., & Buzzetti, R. (2012). GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *97*(10), 3759–3765. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2037>
- Zhang, Z., Yan, X., Niu, X., Pei, X., Li, X., Wang, X., Zhou, Z., Jiang, H., & Zeng, X. (2020). Adding vitamin D3 to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β -cell function in LADA patients: A 1-year pilot study. *December 2019*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3298>
- Zhao, Y., Yang, L., Xiang, Y., Liu, L., Huang, G., Long, Z., Li, X., Leslie, R. D., Wang, X., & Zhou, Z. (2014). Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Sitagliptin Maintains β -Cell Function in Patients with Recent-Onset Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One Year Prospective Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*(5), 876–880. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3633>