

Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (Diabetes LADA)

A propósito de un caso

Valmore Bermúdez, MD, MPH, PhD; Daniel Aparicio, BSc; Liannym Peñaranda, BSc; Yettana Luti, BSc; Carlos Colmenares, BSc; Daniela Gotera, BSc; Abdón Toledo, MD; Manuel Velasco, MD, FRCP Edin
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

¹Clinical Pharmacology Unit, Vargas Medical School, UCV. Caracas, Venezuela

Correspondencia:

Dr. Valmore Bermúdez Pirela

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" en frente de la Biblioteca "Dr. Joaquín Esteva Parra". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia (LUZ). Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. Telefax: (58-261) 7597279.

Email: ciemfelixgomez@gmail.com

Recibido: 15/11/2008

Aceptado: 20/02/2009

Resumen

Introducción: La Diabetes autoinmune latente del adulto (Diabetes LADA) es un trastorno endocrino auto-inmune en el cual pese a presentarse anticuerpos anti-isletos pancreáticos, la progresión a insuficiencia secretora de las células β es lenta. A menudo se confunde con otros tipos de Diabetes y en consecuencia el manejo puede ser inadecuado.

Reporte del Caso: Paciente masculino de 23 años de edad, blanco hispanico, natural y procedente de Maracaibo con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 desde hacía seis meses, tratado con sulfonilureas (Glibenclamida 5 mg VO OD) y dietoterapia, presentando a pesar de esto un mal control metabólico con glicemias basales y post-prandiales elevadas y que consulta a nuestro centro por presentar desde hace dos meses poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso de unos 6 kg aproximadamente. No refiere antecedentes patológicos personales de interés, sin embargo, refirió que el antecedente familiar en primer grado (padre) de Diabetes Mellitus aparentemente secundaria a tratamiento con esteroides por diagnóstico de hipoplasia medular. Al examen físico no se encontraron hallazgos patológicos. Antropometría y Exámenes de Laboratorio: IMC=19.66 kg/

m², Glicemia basal y postprandial=108 y 276 mg/dL respectivamente, HbA_{1c} = 8.9%, péptido C basal y postprandial (2 horas)=1,9 y 3,2 ng/mL Diagnóstico presuntivo de Diabetes LADA que se confirmó con pruebas positivas de auto-anticuerpos anti IA-2 y GAD65. Se indica insulino-terapia con insulina recombinante premezclada 70/30, 20 unidades en la mañana y 16 en la noche.

Discusión: Al momento del diagnóstico, los individuos con Diabetes LADA presentan edad menor de 35 años y mayor de 22 años, IMC<25 kg/m², hiperglicemias basales y post-prandiales en general de poca magnitud, péptido C normal o cercano al valor normal, por lo cual es raro observar crisis hiperglicémicas agudas. El tratamiento de elección en estos casos es la administración de insulina exógena ya que mejora la hiperglicemia basal y en mejor grado la post-prandial y preserva el funcionalismo de las células β pancreáticas remanente, al punto que en algunos casos se requiere una reducción importante de la dosis de insulina indicada al inicio del manejo.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus tipo 1, LADA, hiperglicemia, Insulina

Abstract

Introduction. Latent auto-immune diabetes of the adult (LADA) is an endocrine autoimmune disorder in which -despite the presence of anti-pancreatic islets antibodies- the progression of β -cell failure is slow. Frequently, this disease is confused with other Diabetes types and accordingly, its management could be inadequate.

Clinical case report. A 23-year-old man with personal history of type 2 diabetes mellitus who is admitted to our center presenting polyuria, polydipsia, fatigue and weight loss (about 6 kg). The patient denies medical history of any condition, however, relates his mother had provided only breastfeeding during the first 15 days old and then, 6 months with infant formula (S-26) and hereafter a combination with powder milk. Medical familiar history positive (first-degree relative father) for Diabetes Mellitus secondary to steroid treatment and second-degree relatives with (uncle, grandfather) Type 2 Diabetes Mellitus. At physical examination no pathological findings were found. Anthropometry and laboratory tests shown a BMI = 19.66 kg/m², fasting and postprandial glycemia=108 and 276 mg/dl, HbA_{1c}= 8.9%, fasting and postprandial C-peptide (2 hours) = 1.9 and 3.2 ng/mL, and HOMA β_{cell} : 87,5% and HOMA_{IR}: 1,6. LADA presumptive diagnosis was confirmed by the presence of anti IA-2 and anti GAD65 auto-antibodies. Medical management of this patient included insulin NPH (70/30), 20 units in the morning and 16 units at night plus diet according American Diabetes Association guidelines.

Discussion. At the time of diagnosis, individuals with LADA have a mean age around 35 years and older than 22 years, BMI <25 kg/m², fasting and post-prandial hyperglycemia of low magnitude, normal or near to normal C-peptide, and thus, patients do not presents on acute hyperglycemic crises. Insulin therapy preserves beta cell functionalism and eventually requires insulin dose reduction.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes Mellitus, LADA, hyperglycemia, Insulin

Introducción

La Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (diabetes LADA) es un trastorno endocrino autoinmune en el cual -a pesar de la existencia de anticuerpos anti-islotos pancreáticos- la progresión a insuficiencia secretora de las células β es lenta¹. La diabetes LADA presenta características "intermedias" entre la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), motivo por el cual se ha denominado también Diabetes tipo 1.5². Esta particularidad ha conducido a diagnósticos erróneos, seguidos de un manejo terapéutico poco apropiado.

En cuanto a la patogénesis de la Diabetes LADA existen numerosas interrogantes que faltan por ser esclarecidas aunque se han postulado varios factores que pudiesen estar involucrados (Tabla 1)³.

Tabla 1. Factores involucrados en la patogénesis de la Diabetes tipo LADA³

- Menor predisposición genética que la DM1
- Probable contribución de genes protectores de la disfunción de células β
- Regeneración parcial de las células β
- Inducción de inmunotolerancia una vez iniciado el proceso autoinmune
- Reducción cualitativa/cuantitativa de células β producto de la exposición a factores ambientales.

En la actualidad, no existe un consenso que establezca criterios o parámetros clínicos para identificar de forma específica los casos de Diabetes tipo LADA. Sin embargo, Fournalos et al. realizaron un trabajo dividido en una primera fase que consistió en un estudio retrospectivo donde se evaluó a 102 pacientes con Diabetes LADA (Anticuerpos anti GAD-65+) y los compararon con 111 pacientes con DM2 con el fin de documentar las características clínicas predominantes. Los hallazgos que presentaron con más frecuencia los pacientes con Diabetes LADA con respecto a los pacientes con DM2 fueron: 1) Edad de inicio <50 años; 2) Síntomas relacionados con la hiperglicemia aguda; 3) Índice de Masa Corporal (IMC) <25 Kg/m²; 4) Historia personal de enfermedad autoinmune; y 5) Historia familiar de enfermedad autoinmune⁴.

La segunda fase consistió en un estudio prospectivo donde se evaluó a 130 pacientes con diagnóstico reciente (<2 meses) de diabetes Mellitus tipo 2 según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. A estos pacientes se les tomó una muestra de sangre para determinar la presencia de Anticuerpos anti GAD-65 + y se les evaluó la presencia de los criterios clínicos determinados en la primera fase. Se concluyó que los pacientes con Diabetes LADA (Anticuerpos anti-GAD-65 +) presentan al menos dos de los hallazgos clínicos mencionados y que pueden ser utilizados para evaluar e identificar adultos con riesgo elevado de padecer Diabetes tipo LADA (sensibilidad del 90% y especificidad de 70%)⁴.

En la actualidad el diagnóstico de diabetes tipo LADA se basa en tres criterios: 1) Edad de presentación (<50 años), 2) Presencia de auto-anticuerpos contra antígenos pancreáticos, y 3) No requerir insulino terapia al momento del diagnóstico⁵.

Auto-anticuerpos y Diabetes LADA

Existen cuatro auto-anticuerpos que han sido ampliamente utilizados como marcadores autoinmunes muy útiles para el diagnóstico de DM1: ICAs (anti-citoplasma de células de islote o anti-islotos), IAAs (anti-insulina), Anti GADs (anti ácido glutámico descarboxilasa), y Anti IA-2 (anti-tirosina fosfatasa)⁶. Al combinar el uso de los marcadores Anti IA-2 y Anti GAD-65 se obtiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 99% para diagnóstico de DM-1⁷.

En este sentido, Pérez y col. realizaron un estudio donde evaluaron el perfil de auto-anticuerpos (ICA, Anti IA-2, Anti GAD-65) en 134 pacientes con DM-1 menores de 15 años de edad, y su probable relación con el tiempo de duración de la Lactancia Materna Exclusiva (LME). Los resultados que obtuvieron demostraron que los títulos de auto-anticuerpos eran significativamente menores en los niños que recibieron LME durante al menos 3 meses. Cuando estos autores hicieron un estudio temporal más detallado se observó que alrededor del 40% de los niños que recibieron LME tan sólo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida eran portadores positivos anticuerpos Anti IA-2 y Anti GAD-65, lo que sugiere un posible papel atenuador de la lactancia materna sobre los eventos autoinmunes de agresión pancreática en pacientes con DM-1⁸. Actualmente no existen investigaciones que relacionen de forma concreta un corto período de LME con la creación de auto-anticuerpos pancreáticos y el posterior desarrollo de Diabetes LADA.

Reporte del Caso

- **Enfermedad actual:** Paciente masculino blanco hispanico de 23 años de edad, natural y procedente de Maracaibo con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 desde hace seis meses, en tratamiento farmacológico con Glibenclamida 5 mg VO OD y mal control metabólico que consulta por presentar desde hace dos meses poliuria, polidipsia, polifagia, astenia y pérdida de peso de unos 6 kg.
- **Antecedentes Personales:** Paciente no refiere antecedentes patológicos personales de interés, sin embargo, su progenitora refiere haberle suministrado lactancia materna durante tan sólo los primeros 15 días de nacido y luego hasta los 6 meses le alimentó con leche maternizada (S-26®). Posterior a esto combinó ésta última con leche en polvo completa. Igualmente el paciente hizo referencia a que nunca presentó ni sobrepeso ni obesidad.
- **Antecedentes Familiares:** Presenta antecedentes en primer grado (padre) de Diabetes Mellitus secundaria a tratamiento con esteroides por diagnóstico de hipoplasia medular de origen autoinmune que fue diagnosticado y tratado en otro centro asistencial. Presenta además antecedentes de segundo grado (abuelo y tío paterno) de DM-2.
- **Examen físico:** Sin hallazgos patológicos. Frecuencia Respiratoria= 18x'; Frecuencia Cardiaca= 80x'; Presión Arterial= 110/70 mmHg.
- **Antropometría y Exámenes de Laboratorio:** Talla= 1,79 m; Peso= 63 kg; IMC=19,66 kg/m², Glicemia basal y postprandial=108 y 276 mg/dL, HbA_{1c}=8,9%, péptido C basal y postprandial (2 horas)=1,9 y 3,2 ng/mL, HOMA β_{cell} : 87,5%, HOMA_{IR}: 1,6.
- **Serología:** Anticuerpos anti IA-2: Positivo, Anticuerpos anti GAD-65: Positivo.
- **Diagnóstico:** Diabetes LADA.

- **Manejo Terapéutico:** Intervención nutricional de acuerdo a la guías de manejo de la Asociación Americana de Diabetes. Actividad física aeróbica de moderada intensidad a razón de una hora diaria cinco veces a la semana. Insulinoterapia con insulina recombinante premezclada 70/30, 20 unidades en la mañana y 16 en la noche.
- **Evolución:** Desaparición de la sintomatología señalada en una semana. Normalización de los niveles de glucosa basal y post-prandial en una semana (87 mg/dL y 100 mg/dL respectivamente). HbA_{1c} tres meses después de iniciada la intervención con insulina en 7% y 6 meses después de iniciado en 5,9%.

Discusión

El paciente estudiado presentó cuatro de los cinco criterios clínicos postulados por Furlan et al.⁴: 1) Edad de inicio: 23 años; 2) Síntomas y signos de hiperglicemia: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso; 3) IMC= 19,66 kg/m²; 4) Historia familiar de enfermedad autoinmune. Hay que recordar que la presencia de sólo dos criterios permite el diagnóstico presuntivo de diabetes LADA con alta sensibilidad y especificidad. El diagnóstico definitivo se hizo tras demostrarse la presencia de anticuerpos Anti GAD y Anti IA₂.

Resulta interesante notar que este paciente tuvo un muy corto periodo (tan sólo de 15 días) con LME, hallazgo que se relaciona con la presencia de anticuerpos Anti IA₂ y Anti GAD en base al trabajo dirigido por Pérez⁸.

Con respecto a los diagnósticos diferenciales, las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con diabetes LADA pueden diferir de las que presentan los pacientes con DM-1 y DM-2 (Tabla 2)⁹.

Tabla 2. Características clínicas y tratamiento entre diabetes LADA, DM-1 y DM-2.⁹

Características	DM2	Diabetes LADA	DM1
Componentes del Síndrome Metabólico	Frecuentemente presente	Usualmente ausente	Poco frecuente
Cetoacidosis	Poco frecuente	Ausente al diagnóstico, pero puede estar presente en estado de insulinopenia franca	Frecuente
Complicaciones Cardiovasculares	Incrementado	Igual que en DM-2	Incrementado
Complicaciones Microvasculares	Incrementado	Igual que en DM-2	Incrementado
Autoanticuerpos Pancreáticos	Negativo	Positivo	Positivo
Tratamiento	Puede requerir insulina dependiendo de la reserva secretora de insulina	Requiere insulina en fase más temprana que en la DM-2	Insulina al diagnosticar

Referencias

Los pacientes con diabetes LADA tienen edades, IMC y péptido C mayores al momento del diagnóstico y en consecuencia no tienen la necesidad urgente de insulino-terapia al ser comparados con los pacientes con DM-1. De forma similar, los pacientes con LADA tienen menor edad de presentación, más bajo IMC y niveles de péptido C más bajos en comparación con los pacientes con DM-2¹⁰.

Pacientes con DM-2 y Diabetes LADA frecuentemente son confundidos, y como a menudo se prescribe sulfonilureas a los diabéticos tipo 2 sin sobrepeso u obesidad también se les indica sulfonilureas a los pacientes con diabetes LADA. Esta forma de tratamiento en los pacientes con diabetes LADA puede causar depleción de las mermadas reservas de insulina endógena, conllevando a un pobre control glicémico basal y post-prandial y más altos niveles de anticuerpos comparados con los controlados con insulino-terapia^{5,2}. Con un correcto diagnóstico de diabetes LADA la instauración de este contraproducente tratamiento podría ser evitado.

Los resultados del UKPDS muestran claramente que los pacientes diabéticos con edad comprendida entre 35 y 45 años de edad y que presentan auto-anticuerpos positivos tanto para GAD como ICA evolucionan rápidamente hacia la dependencia a insulina. Asimismo, se observó una frecuencia de 25% de pacientes menores de 35 años (adultos) con presencia de anticuerpos Anti GAD que progresaron rápidamente hacia insulino-dependencia¹¹. Estos pacientes que inicialmente fueron catalogados como diabéticos tipo 2 ahora deben ser reclasificados como pacientes con Diabetes LADA.

Existen argumentos para la indicación de insulino-terapia muy precozmente. Estudios japoneses sugieren que pacientes con diagnóstico de diabetes LADA deben comenzar aplicación de insulina dentro del año de diagnóstico en aras de mantener un control glicémico óptimo. Aquellos pacientes con insulino-terapia mejoran la secreción de péptido C (debido a mejoras en la función de la célula β con mejor producción natural de insulina), alcanzan valores estables de HBA1c y reducen los niveles de auto-anticuerpos, por lo que la insulina podría tener un efecto beneficioso al enlentecer el desarrollo de diabetes LADA, efecto que no se ha observado en la DM-1⁵. La Insulino-terapia preserva el funcionalismo de las células β pancreáticas remanentes al punto que eventualmente hace necesaria la reducción de la dosis de insulina prescrita en muchos casos.

Recomendaciones

Al momento de evaluar pacientes con signos y síntomas presuntivos de diabetes, debe realizarse una exploración exhaustiva de los parámetros clínicos y paraclínicos, con el fin de diferenciar adecuadamente las distintas presentaciones de la diabetes mellitus y así indicar un tratamiento farmacológico adecuado. Ante la presencia de los criterios clínicos para diabetes LADA debe realizarse la medición de auto-anticuerpos específicos -y al evidenciar su presencia- instaurar insulino-terapia de forma inmediata.

1. Stenström, G.; Gottsäter, A.; Bakhtadze, E.; Berger, B.; Sundkvist, G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Definition, Prevalence, -Cell Function, and Treatment. *Diabetes* 2005; 54 (S2): S68-S72.
2. Landin, M. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 958: 112-116.
3. Pozzilli, P.; Di Mario, U. Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1460-1467.
4. Furlanos, S.; Perry, C.; Stein, M.; Stankovich, J.; Harrison, L.; Colman, P. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 970-975.
5. Fielding, A.; Brophy, S.; Davies, H.; Williams, R. Latent autoimmune diabetes in adults: increased awareness will aid diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 321-323.
6. Winter, W.; Harris, N.; Schatz, D. Immunological Markers in the Diagnosis and Prediction of Autoimmune Type 1a Diabetes. *Clinical Diabetes* 2002; 20(4): 183-191.
7. Verge, Ch.; Stenger, D.; Bonifacio, E.; Colman, P.; Pilcher, C.; Bingley, P.; Eisenbarth, G. Combined Use of Autoantibodies (IA-2 Autoantibody, GAD Autoantibody, Insulin Autoantibody, Cytoplasmic Islet Cell Antibodies) in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1857-1866.
8. Pérez, F.; Riesco, M.; Albala, C.; Oyarzún, A.; Santos, L.; Carrasco, E. Perfil de auto-anticuerpos y lactancia materna en pacientes diabéticos tipo 1. *Rev Med Chile* 2001; 129(6): 611-619.
9. Nabhan, F.; Emanuele, M.; Emanuele, N. Latent autoimmune diabetes of adulthood: Unique features that distinguish it from types 1 and 2. *Postgraduate Medicine* 2005; 117(3): 7-12.
10. Törn, C.; Landin, M.; Östman, J.; Schersten, B.; Arnqvist, H.; Blohme, G.; Björk, E.; Bolinder, J.; Eriksson, J.; Littorin, B.; Nyström, L.; Sundkvist, G.; Lernmark, A. Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2000; 16(6): 442-447.
11. Turner, R.; Stratton, I.; Horton, V.; Manley, S.; Zimmet, P.; Mackay, IR; Shattock, M.; Bottazzo, GF; Holman, R.; Group: UKPDS. Autoantibodies to islet cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350:1288-1293.