



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ — UFPI
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS — CSHNB
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA



FERNANDO DE OLIVEIRA DIAS

**DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: ATUALIZAÇÕES EM
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

PICOS - PIAUÍ
2025

FERNANDO DE OLIVEIRA DIAS

**DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: ATUALIZAÇÕES EM
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal do Piauí, campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como parte de requisitos necessários para a obtenção do grau de Graduado em Medicina.

Orientadora: Professora Dr^a. Ticiania Maria
Lúcio de Amorim
Co-orientadora: Esp. Carmen Laís Gervásio
Fonsêca Alves

PICOS - PIAUÍ

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca José Albano de Macêdo

D541d Dias, Fernando de Oliveira.
Diabetes autoimune latente do adulto: atualizações em tratamento medicamentoso / Fernando de Oliveira Dias – 2025.
43 f.

1 Arquivo em PDF
Indexado no catálogo *online* da biblioteca José Albano de Macêdo-CSHNB Aberto a pesquisadores, com restrições da Biblioteca
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Piauí, Curso de Bacharelado em Medicina, Picos, 2025.
“Orientadora: Professora. Dra. Ticiania Maria Lúcio de Amorim,
Co-orientadora: Esp. Carmen Láis Gervásio Fonsêca Alves.”

1. Diabetes autoimune latente no adulto. 2. Patologia endócrina. 3. Autoimunidade. I. Dias, Fernando de Oliveira. II. Amorim, Ticiania Maria Lúcio de. III. Alves, Carmen Láis Gervásio Fonsêca. IV. Título.

CDD 616

Elaborada por Maria Leticia C. Alcântara Gomes - Bibliotecária CRB nº 03-000955/O

FERNANDO DE OLIVEIRA DIAS

**DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO (LADA):
ATUALIZAÇÕES EM TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal do Piauí, campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como parte de requisitos necessários para a obtenção do grau de Graduado em Medicina.

Orientadora: Professora. Dr^a. Ticiania Maria Lúcio de Amorim.
Co-orientadora: Esp. Carmen Laís Gervásio Fonsêca Alves.

Defendido e aprovado em 08 de abril de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Ticiania maria Lúcio de Amorim

Professora. Dr^a. Ticiania Maria Lúcio de Amorim

Orientador(a) — UFPI/CSHNB

Verônica Lourdes Lima Batista Maia

Professora Me. Verônica Lourdes Lima Batista Maia

Membro — UFPI/CSHNB



Documento assinado digitalmente
CARMEN LAIS GERVASIO FONSECA ALVES
Data: 08/04/2025 18:52:59-0300
Verifique em <https://validar.itb.gov.br>

Esp. Carmen Laís Gervásio Fonsêca Alves

Membro — UFPI/HU

PICOS - PIAUÍ

2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, razão de todas as coisas, aos meus pais, Regina Celes e Hélio Dias, aos meus irmãos, sobrinhos, amigos e companheiros e a todas as pessoas que contribuíram com esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, saúde e pela capacidade de resiliência. Agradeço aos meus pais, aos irmãos e companheiros desta jornada terrena, Leandro Lourenço, Regiane Teixeira, Marcelo Viana, João Soares, e também aos meus sobrinhos e cunhado. Agradeço à minha orientadora Dr^a. Ticiania Amorim por sua participação e dedicação à formação discente e à médica Carmen Gervásio pelos ensinamentos e colaboração significativa em minha formação médica. Obrigado a todos! Vocês são parte integrante desta vitória!

RESUMO

Palavras-chave: diabetes autoimune latente do adulto / LADA, autoimunidade, tratamento, células beta pancreáticas, hipoglicemiantes.

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) caracteriza uma complexa patologia endócrina, frequentemente subdiagnosticada e relacionada à associação de autoimunidade com resistência à insulina. Possui prevalência estimada de 5-10% de todos os casos de diabetes, sendo que 10% a 20% dos pacientes diagnosticados erroneamente com Diabetes melitus tipo 2 (DM 2) possuem autoanticorpos para diabetes, especialmente o antidescarboxilase do ácido glutâmico. Não obstante, o demasiado número de diagnósticos imprecisos, a ausência de manejo padronizado para a doença também é preocupante, uma vez que algumas terapias utilizadas no DM 2 podem exacerbar a destruição autoimune ou não possuem indicação para o manejo do LADA. Portanto, esta revisão integrativa de literatura procurou investigar as principais evidências científicas para o manejo da doença com foco na proteção das células β . Devido ao seu caráter autoimune, torna-se inevitável a instauração da insulino-terapia, porém, o momento ideal para tanto ainda permanece obscuro. Neste contexto, a mensuração dos níveis de peptídeo C fornece maior segurança para se determinar o instante adequado de incorporação da insulina ao manejo. As tiazolidinedionas podem melhorar a sensibilidade à insulina, porém, o seu uso é limitado frente aos efeitos adversos. Sulfonilureias são contraindicadas e os IDPP-IV podem preservar a função celular beta, especialmente se associados à administração da vitamina D. Ademais, análogos GLP-1, metformina e iSGLT-2 podem otimizar o controle glicêmico, no entanto, diante da escassez de estudos no LADA, tais medicamentos devem ser considerados com cautela.

ABSTRACT

Keywords: latent autoimmune diabetes of adults / LADA, autoimmunity, treatment, pancreatic beta cells, hypoglycemic drugs.

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is a complex endocrine pathology that is often underdiagnosed and associated with the combination of autoimmunity and insulin resistance. It has an estimated prevalence of 5–10% of all diabetes cases, with 10–20% of patients misdiagnosed with type 2 diabetes (T2DM) testing positive for diabetes-related autoantibodies, particularly glutamic acid decarboxylase antibodies. Despite the high number of inaccurate diagnoses, the lack of a standardized management approach for the disease is also concerning, as some therapies used for T2DM may exacerbate autoimmune destruction or may not be suitable for LADA management. Therefore, this integrative literature review aimed to investigate the main scientific evidence for disease management, with a focus on protecting β -cells. Due to its autoimmune nature, insulin therapy becomes inevitable; however, the optimal timing for its initiation remains unclear. In this context, measuring C-peptide levels provides greater certainty in determining the appropriate moment for incorporating insulin into treatment. Thiazolidinediones can improve insulin sensitivity, but their use is limited due to adverse effects. Sulfonylureas are contraindicated, while DPP-4 inhibitors may help preserve β -cell function, especially when combined with vitamin D administration. Additionally, GLP-1 analogs, metformin, and SGLT-2 inhibitors may optimize glycemic control; however, given the scarcity of studies on LADA, these medications should be considered with caution.

LISTA DE TABELA

Tabela 1.....	17
Tabela 2.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	16
---------------	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LADA: Diabetes Autoimune Latente do Adulto
DM: Diabetes Mellitus
DM 1: Diabetes Mellitus do tipo 1
DM 2: Diabetes Mellitus do tipo 2
HLA: Antígeno Leucocitário Humano
IAA: Autoanticorpo Anti-Insulina
IA2: Autoanticorpo Antitirosina Fosfatase
ICA: Autoanticorpo Anti-ilhotas de Langerhans
Anti-GAD: Autoanticorpo Antidescarboxilase do Ácido Glutâmico
Anti-TPO: Autoanticorpo Antiperoxidase (anti-TPO)
IMC: Índice de Massa Corporal
IDPP - IV: Inibidores da Dipeptidil Peptidase IV
LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade
GLP-1: Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon
GIP: Peptídeos Inibidor Gástrico (GIP)
HbA1c: Hemoglobina Glicada
ISGLT-2: Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2
IL1 - β : Interleucina do tipo 1 beta
IL - 10: Interleucina do tipo 10
IL - 6: Interleucina do tipo 6
IL - 17: Interleucina do tipo 17
TGF - β 1: Fator de Crescimento Transformador do tipo beta 1
IFN - gama: Intérferon do tipo gama
Th1: Linfócitos T Auxiliares Produtores de IFN - gama
Th2: Linfócitos T Auxiliares Produtores de IL - 4, IL - 5 e IL - 13
Th17: Linfócitos T Auxiliares Produtores de Citocinas IL - 17
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral do tipo alfa
mRNA: RNA mensageiro

SUMÁRIO

Resumo.....	07
1. Introdução.....	13
2. Metodologia.....	15
3. Resultados.....	17
4. Discussão.....	22
5. Conclusão.....	30
6. Referências.....	31
7. Anexo I.....	36

1. INTRODUÇÃO

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) caracteriza uma complexa patologia endócrina, frequentemente subdiagnosticada e relacionada à presença simultânea dos diabetes tipo 1 (DM 1) e tipo 2 (DM 2). Esta natureza híbrida relaciona-se à destruição imunomediada das células β das ilhotas pancreáticas concomitante à existência de condições que determinam a resistência à insulina como sobrepeso/obesidade, aspectos nutricionais e sedentarismo. Logo, quando comparado ao DM 1, o LADA possui maiores valores de adiposidade e insulina, e inferiores quando comparado ao DM 2. As semelhanças genéticas entre o LADA e o DM 1 são notórias e estão relacionadas aos alelos do complexo de histocompatibilidade de subtipo HLA que determinam a formação de autoanticorpos e células T autoimunes. De forma que, ainda que o LADA seja classificado como um subtipo do DM 1 clássico, a sua evolução clínica tende a ser mais lenta (Nobre et al., 2024¹; Pereira et al., 2023²). Além disso, alguns fatores estão relacionados ao risco de surgimento da doença, como o baixo peso ao nascer e o alto índice de massa corporal (IMC) na vida adulta. Recém-nascidos com < 3 kg tiveram risco duas vezes maior quando comparado àqueles com ≥ 4 kg. Estudos realizados na Ásia, Europa e América do Norte encontraram autoanticorpos pancreáticos em até 14% dos adultos diagnosticados com DM 2 (Wei et al., 2022³).

O diagnóstico pode ser estabelecido pelos critérios da Organização Mundial da Saúde de 1999: início da doença em pacientes acima dos 30 anos de idade, independência de insulina por pelo menos 6 meses após diagnóstico, peptídeo C em jejum $\geq 0,2$ nmol/L e presença de anticorpos de células β , especialmente anticorpo descarboxilase do ácido glutâmico (Lin et al, 2022⁴). A incidência deste diabetes se difere quanto à população estudada e a estimativa global é prejudicada pelo limitado número de estudos. Contudo, estudos epidemiológicos evidenciam que o LADA é responsável por cerca de 5-10% de todos os casos de diabetes e com maior prevalência em homens (Ramu et al. 2024⁵), embora alguns estudos tenham encontrado distribuição uniforme entre os sexos e ausência de variáveis socioeconômicas (Sudan et al. 2021⁶). Ramu et al, 2023⁵ encontraram uma prevalência mundial de 8,9% em seu estudo, sendo que, quando considerado o aspecto geográfico, a prevalência é maior na América do Norte e Caribe com 13,5%, e menor na Europa e nos países do leste do Pacífico, 7%. Além disso, cerca de 10%

a 20% dos pacientes diagnosticados erroneamente com DM 2 possuem autoanticorpos para diabetes autoimune, como: anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatase (IA2), anti-ilhotas de Langerhans (ICA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD ou GADA) e antitransportadores de zinco 8 (anti-ZnT8) (Pereira et al., 2023²; Porto et al., 2024²¹). No LADA, o anticorpo anti-GAD é o mais sensível e pacientes com sua titulação elevada, ou pacientes com vários anticorpos reagentes, tendem a apresentar um IMC menor, deficiência mais significativa na secreção de insulina e progressão mais rápida para insulino terapia, ou seja, o título do anti-GAD possibilita identificar pacientes que responderão de forma não satisfatória aos antidiabéticos orais e que apresentarão maior risco de cetoacidose (Figueiredo et al., 2021⁶). Foi comprovado que indivíduos com LADA possuem maior possibilidade de desenvolverem tireoidite de Hashimoto e doença celíaca, por apresentarem quantidades elevadas de autoanticorpos anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-gliadina, respectivamente (Pereira et al., 2023²).

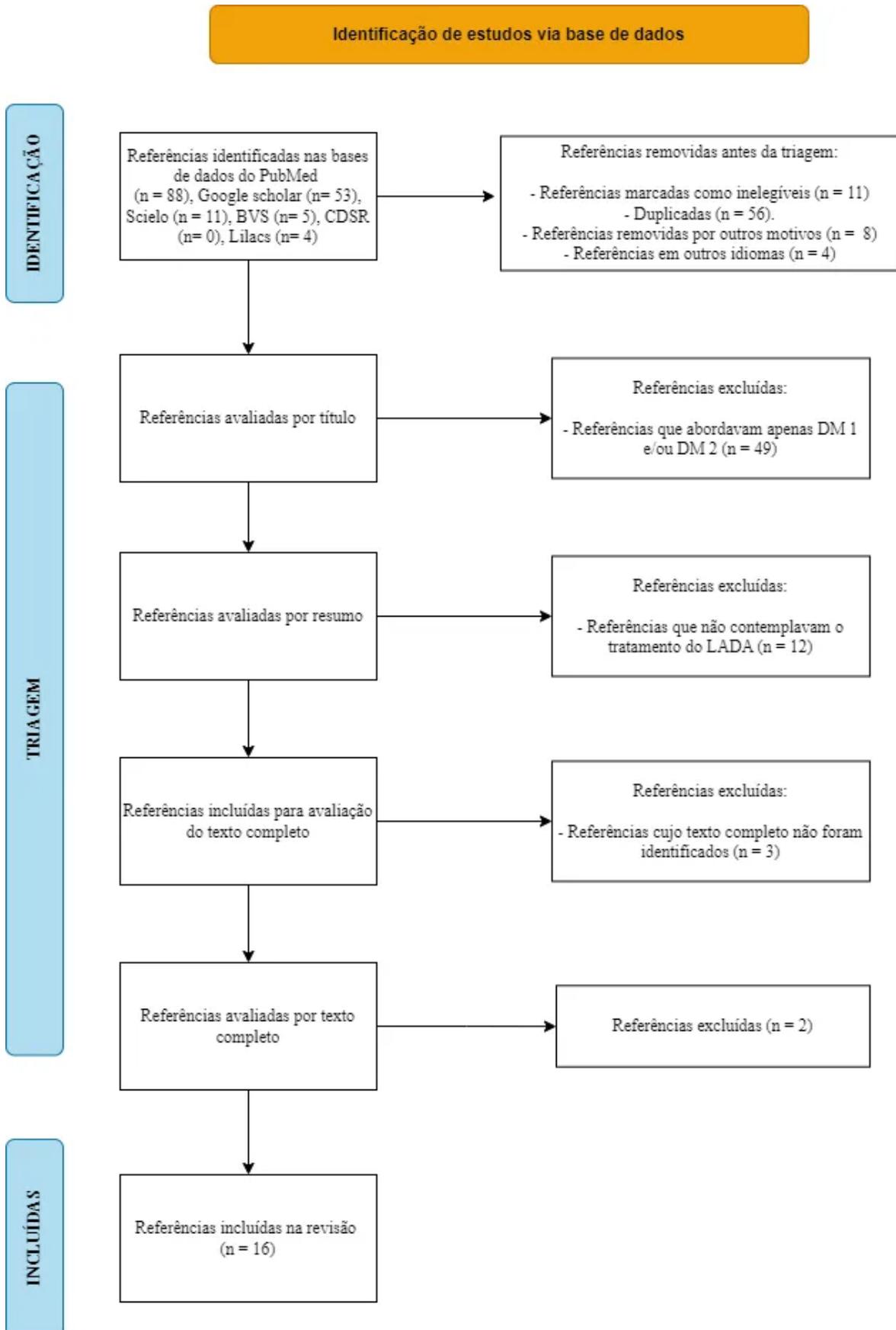
Pacientes com LADA exibem mais células beta residuais no início da doença, em contraste com o DM 1, e a melhor abordagem terapêutica ainda não foi estabelecida. Logo após o diagnóstico, a habilidade de conservar a função celular é heterogênea e influenciada pelas características genéticas, mecanismos imunológicos, idade de início, IMC e fatores ambientais e de estilo de vida (Yin et al., 2022⁷). Na tentativa de atenuar o processo autoimune e preservar a função das células beta, alguns estudos não conseguiram comprovar benefício da administração precoce de insulina logo após o diagnóstico do LADA quando comparado ao uso de hipoglicemiantes não insulínicos (Hals et al., 2023⁸). Portanto, diante da ausência de diretrizes e padronização do manejo, e perante as controvérsias sobre a terapia da doença, este estudo busca suprir a necessidade de se determinar estratégias para o tratamento do LADA na tentativa de retardar o processo autoimune, preservar ao máximo a secreção de insulina, melhorar o controle glicêmico e prevenir complicações agudas e tardias da doença. Ademais, objetiva-se com este trabalho avaliar o tratamento do LADA descrito na literatura e sua relação com a proteção das células beta pancreáticas.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo revisão integrativa de literatura, que procurou investigar as principais evidências no tratamento do LADA em relação à proteção das células β pancreáticas. O trabalho foi elaborado a partir da pesquisa nas bases de dados online: Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar, durante o período de setembro a novembro de 2024. Para a seleção das obras foram utilizadas as palavras-chaves estabelecidas nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: "LADA", "latent autoimmune diabetes in adults", "autoimmunity", "hypoglycemic agents", em português: "LADA", "diabetes autoimune latente em adultos", "autoimunidade", "hipoglicemiantes" e em espanhol: "LADA", "diabetes autoimune latente del adulto", "autoinmunidad", "hipoglicemiantes".

Quanto aos critérios de inclusão, foram considerados artigos originais que abordassem o tema investigado, viabilizassem acesso integral ao conteúdo e que foram publicados no período de 2021 a 2024 nos idiomas inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão foram aplicados àqueles trabalhos que não se apresentavam nos idiomas pré-estabelecidos, que não abordaram o tratamento do LADA, que estavam em publicações duplicadas e que estavam disponíveis apenas como resumo. Assim, a estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: estabelecimento dos descritores, pesquisa nas bases de dados utilizando os descritores selecionados, leitura dos resumos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não dissertavam sobre a temática. Logo, foram encontrados 161 estudos científicos e após análise criteriosa dos resumos pelos autores, foram selecionados 16 trabalhos para a revisão integrativa.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



3. RESULTADOS

Do total de total de 161 estudos identificados utilizando os descritores abordados na metodologia, 79 foram excluídas durante o processo de triagem, 49 foram eliminadas por abordar apenas DM 1 ou DM 2, 12 não contemplavam o tratamento do LADA, 03 não foram encontrados os textos completos e 02 foram excluídas após a leitura do texto completo. Ao final da seleção, 16 estudos foram incluídos nesta revisão. Quanto ao ano de publicação: 05 destes estudos foram publicados em 2021, 03 em 2022, 03 em 2023 e 05 em 2024.

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos.

Estudo / 1º autor	Mês/ Ano	Desenho do estudo	Considerações
E1 / Yin, et al. ⁷	Aug, 2022	Revisão narrativa	A intensificação do tratamento com insulina parece ser benéfico na proteção das células β , especialmente naqueles com início precoce da doença. Rosiglitazona ou sua combinação com insulina pode manter os níveis séricos de peptídeo C. Saxagliptina pode aumentar a função das células β e sua associação com a vitamina D pode ser benéfica para a viabilidade das ilhotas pancreáticas.
E2 / Hu, et al. ⁹	Jul, 2022	Revisão narrativa	Rosiglitazona ou sua combinação com insulina inibem as vias inflamatórias que participam da destruição das células β . IDPP-IV devem exercer múltiplos protetores sobre as células β . Linagliptina ou sitagliptina associada à insulina pode preservar a função celular. Saxagliptina é eficaz na redução de níveis de glicose no LADA. Vitamina D 2.000 UI/dia + saxagliptina também parece exercer algum nível de proteção. A coadministração de 1- α (OH)D3 e insulina protegeu a função das células β pancreáticas.
E3 / Lin, et al. ⁴	Apr, 2022	Meta-análise e revisão sistemática	Sitagliptina associada à insulina pode diminuir os níveis de HbA1c, diminuir os níveis de glicemia em jejum e aumentar os níveis de peptídeo C em comparação à insulina isolada sem

			<p>umentar a frequência de hipoglicemias. É importante iniciar o tratamento precoce com insulina, independente do nível de secreção endógena de insulina.</p>
E4 / Huang, et al. ¹⁰	May, 2021	Revisão narrativa	<p>Inibidores da DDP-IV e vitamina D3 podem preservar a função celular. Linagliptina pode atenuar a queda do peptídeo C em comparação com glimepirida.</p>
E5 / Ravikumar et al. ¹¹	Oct, 2023	Revisão integrativa	<p>É possível evitar ou atrasar o LADA com mudanças no estilo de vida. A administração exógena de insulina melhora a função celular. O uso de sulfonilureias acelera a deterioração celular. Sitagliptina associado à glargina pode preservar o peptídeo C em contraste ao uso isolado de insulina. Não há oposição fundamentada ao uso de metformina e os dados limitados sugerem a sua eficácia no LADA a longo prazo.</p>
E6 / Chandran et al. ¹²	2023	Revisão narrativa	<p>Não houve benefício substancial com uso precoce de insulina na preservação celular, contudo, pacientes tratados com insulina apresentaram melhor HbA1c após 36 meses. A eficácia da metformina no LADA ainda não foi determinada em detalhes. Este medicamento é comumente utilizado em ambientes clínicos devido ao seu perfil de eficácia, segurança, bem como ao perfil intermediário dos pacientes entre DM 1 e 2. As sulfonilureias podem acelerar o processo autoimune. ISGLT-2 não são recomendados pelo risco de cetoacidose euglicêmica. IDPP-IV e vitamina D3 podem exercer impacto modulador sobre o sistema imunológico. Análogos GLP-1 podem melhorar o controle metabólico naqueles com baixos níveis de peptídeo C. Rosiglitazona associada à insulina pode retardar o processo autoimune em contraste com sulfonilureia ou insulina isolada.</p>

			Pioglitazona ainda não foi estudada.
E7 / Yang, et al. ¹³	Jan, 2021	Ensaio clínico randomizado aberto	Comparada à insulina isolada, sitagliptina + insulina pareceu atrasar o declínio da função celular até certo ponto. Sitagliptina pode melhorar a sensibilidade à insulina. Embora a sitagliptina possa ter algum efeito sobre a proteção das células β , o seu benefício pode não ser suficiente para que ocorra mudanças clínicas relevantes.
E8 / Koufakis. et al. ¹⁴	Mar, 2021	Revisão narrativa	ISGLT-2 reduzem HbA1c com eficácia, sendo mais significativa naqueles com baixos níveis de anti-GAD. Sitagliptina pode preservar a função celular em comparação com insulina ou sulfonilureias isoladamente. No geral, iDPP-IV podem reduzir o peso corporal, a dose de insulina e HbA1c quando associado à insulina. Rosiglitazona pode preservar os níveis de peptídeo C em contraste às sulfonilureias. Evidências de segurança e eficácia da metformina no LADA são limitadas e os seus efeitos sobre a glicemia na diabetes autoimune são mínimos e não sustentáveis a longo prazo. A metformina pode reduzir a dose de insulina, o peso corporal e melhorar o perfil lipídico naqueles com DM 1. O uso de sulfonilureias no LADA não é recomendado. Dados sobre o uso dos iSGLT-2 no LADA são limitados.
E9 / Wang et al. ¹⁵	Aug, 2023.	Meta-análise sistemática	Insulina + iDPP-IV tem maior efeito na redução do IMC e glicose de jejum. Esquemas envolvendo tiazolidenedionas foram mais eficazes para reduzir os níveis de HbA1c e manter níveis de peptídeo C, mas menos eficaz para reduzir IMC. O uso de sulfonilureias não está recomendado para o tratamento do LADA.
E10 / Sudan et	Jul,	Ensaio	Metformina associada iDPP-IV

al. ¹⁶	2021.	clínico aberto	reduziram HbA1c em cerca de 1,05% em comparação com iSGLT-2 e sulfonilureias. iDPP-IV parecem contribuir para o melhor controle glicêmico em relação a outros hipoglicemiantes e independente do tipo de diabetes.
E11 / Maluf et al. ¹⁷	Aug, 2024	Revisão sistemática	Estudos em animais com diabetes autoimune evidenciaram que o iDPP-IV pode reduzir a inflamação, estimular a proliferação de células β , aumentar as células T regulatórias e reduzir a migração de células TCD4+ do baço e linfonodos. A sitagliptina pode modular a diferenciação de células Th1 e Th17 em células produtoras de TGF- β 1 e amenizar a expressão de IFN-gama, IL-6 e IL-17, determinando maior sobrevivência das células β . IDPP-IV podem ter um papel promissor na preservação das células β pancreáticas em pacientes com LADA. As sulfonilureias levam a uma diminuição precoce do peptídeo C.
E12 / Pinheiro et al. ¹⁸	Mar, 2021	Revisão narrativa	IDPP-IV podem exercer efeito imunomodulador e preservar os níveis de peptídeo C até certo ponto. Para tanto, é importante considerar a dose e a molécula, uma vez que os diferentes fármacos da classe apresentam potenciais diferenças farmacocinéticas. Os iDPP-IV podem ter benefício pronunciado no LADA, uma vez que este apresenta maior atividade sérica de DPP-IV do que DM 1 e 2. Evidências sugerem que a associação iDPP-IV + vitamina D pode preservar células β na diabetes autoimune, incluindo o LADA.
E13 / Hernández et al. 2024. ¹⁹	Oct, 2024	Revisão narrativa	Não há recomendações e contraindicações sobre metformina no LADA. Devido ao seu efeito sensibilizador de insulina, o seu uso pode ser considerado se preservação da função endócrina do pâncreas. Tiazolidinedionas podem melhorar a sensibilidade à insulina, porém, o seu

			<p>uso é limitado frente aos efeitos adversos. Sulfonilureias aceleram a destruição das células beta e, por isso, não devem ser utilizadas no LADA. ISGLT-2 melhoram o controle glicêmico sem risco significativo de hipoglicemia, no entanto, há riscos de cetoacidose. Insulinização permite o repouso das células beta e o início da administração ainda é incerto, e pode ser melhor avaliado pelos níveis de peptídeo C. IDPP-IV reduzem complicações e podem preservar a função celular beta. Possui efeito imunomodulador e pode reduzir os níveis de anti-GAD e insulina. Análogos GLP-1 podem contribuir na redução da HbA1c, especialmente naqueles com elevados títulos de anti-GAD.</p>
E14 / Maddaloni et al. 2024. ²⁰	Jan, 2024	Piloto multicêntrico	<p>O uso de saxagliptina associado a dapaglifozina não é inferior à insulina glargina na preservação das células beta em 12 meses. Não houve alteração significativa da HbA1c entre os 2 grupos em relação a linha de base e o IMC obteve redução significativamente no grupo dos hipoglicemiantes orais, enquanto se manteve estável ou se elevou discretamente no grupo da glargina.</p>
E15 / Porto et al. 2024. ²¹	Mar, 2024	Relato de caso	<p>O tratamento a longo prazo com semaglutida associada a metformina pode ser uma opção terapêutica precoce para o diabetes autoimune de início na vida adulta.</p>
E16 / Cruz et al 2024. ²²	Set, 2024	Revisão integrativa	<p>O uso de insulina é essencial no diabetes autoimune, porém o momento de início do tratamento com insulina ainda é questionada quando se há função remanescente das células beta pancreáticas. O uso de iDPP-IV com vitamina D é promissor devido a maior atividade desta exopeptidase no LADA. Com isto, iDPP-IV podem reduzir a inflamação, aumentar a expressão de células T reguladoras</p>

			<p>que atuam na regeneração celular e melhorar o controle glicêmico. O uso de iDPP-IV associado a insulina potencializa a sensibilidade à insulina e atenua a destruição celular quando comparado ao uso isolado de insulina. A associação com vitamina D3 pode potencializar a ação de ambos. Rosiglitazona pode reduzir a expressão de células T autorreativas, contudo, o seu uso é limitado perante o risco cardiovascular. Metformina não reduz a progressão da destruição celular, contudo pode contribuir na perda de peso corporal, redução do colesterol de baixa densidade e risco de aterosclerose.</p>
--	--	--	--

4. DISCUSSÃO

Assim como ocorre em outras formas de DM, o LADA possui um período pré-diabético no qual mudanças no estilo de vida podem reverter os riscos de progressão da doença em até 59% dos casos. Hábitos de vida saudáveis como dieta equilibrada e atividade física regular são capazes de dirimir os danos anos antes de surgirem os sintomas naqueles que testaram anti-GAD reagente. Contudo, frente a natureza autoimune progressiva, não está certo até que ponto tais medidas podem influenciar no avanço da doença (Ravikumar et al., 2023¹¹; Cruz et al., 2024²²).

Diante da maior heterogeneidade clínica e da acentuada semelhança fenotípica com DM 2, torna-se desafiador no LADA tanto o estabelecimento do seu diagnóstico quanto a determinação do momento oportuno para iniciar a insulinoterapia. De fato, existe uma considerável variabilidade do limiar de apoptose das células β , intensidades distintas de resistência à insulina e vias heterogêneas de autoimunidade nas ilhotas. Acrescido a isto, sabe-se que a velocidade de declínio da função endócrina dessas células chega a ser três vezes mais rápida quando comparado ao tipo 2, o que pode desencadear um diagnóstico inicial equivocado, pior controle glicêmico, maior risco de complicações crônicas, prejuízos à saúde, aumento das internações hospitalizações e maior ônus financeiro às instituições de saúde. Então, torna-se importante enfatizar a necessidade do diagnóstico preciso do LADA e o

monitoramento regular do peptídeo C, já que a sua redução é o principal parâmetro para se estimar os níveis declínio da produção de insulina (Pinheiro et al., 2021¹⁸; Maddaloni et al., 2024²⁰; Cruz et al., 2024²²).

Apesar de existirem critérios bem definidos para o manejo do DM 1 clássico, existem poucas informações consistentes na literatura abordando a terapia do LADA com nenhuma abordagem padronizada, isto contribui definitivamente para variações importantes nas estratégias de tratamento entre os clínicos e permite que muitos pacientes recebam terapias específicas para o tipo 2, o que pode contribuir para a exacerbação da autoimunidade e da progressão para a insulino dependência (Ravikumar et al., 2023¹¹).

Devido ao seu caráter autoimune, até o momento, torna-se inevitável a instauração da insulino terapia em algum momento do tratamento do LADA, porém, o momento ideal para introduzir a insulina exógena ainda permanece desconhecido. Sabe-se que boa parte dos indivíduos não precisará necessariamente de insulina no momento do diagnóstico, contudo, a maioria se tornará insulino dependente de maneira mais rápida do que no DM 2 e mais tardiamente do que no DM 1 (Pereira et al., 2023²). A única maneira possível de identificar este momento com maior segurança é através da mensuração dos níveis de peptídeo C que não são afetados pela administração de insulina exógena, portanto, refletem bem o índice de produção de insulina pelo corpo (Lin et al, 2022⁴; Maddaloni et al. 2024²⁵).

Em 2020, Buzzetti et al. sugeriram uma abordagem personalizada para o incremento de insulina exógena de acordo com a concentração desta molécula. Os autores recomendaram um regime de insulina múltipla seria ideal para aqueles com valores de peptídeo C < 0,3 nmol/L, já uma associação de insulina com outras terapias que possam contribuir na preservação das células β seria importante naqueles com níveis entre 0,3 - 0,7 nmol/L, e monitoramento do peptídeo C para ajuste adequado da terapia atrelado ao tratamento semelhante ao DM 2 se níveis > 0,7 nmol/L (Lin et al., 2022⁴; Ravikumar et al., 2023¹¹; Wang et al., 2023¹⁵; Hernandez et al., 2024¹⁹; Costa et al., 2022²³). Pesquisas evidenciaram que o valor preditivo do peptídeo C estimulado é superior ao de jejum (Ravikumar et al, 2023¹¹).

Alguns estudos concluíram que o tratamento com insulina tem ação protetora sobre as células alvo pois inibe células T autorreativas e outras vias autoimunes, reduz antígenos de superfície e regula a ação citocinas. Isto permite o maior repouso das

células β residuais bem como a redução da inflamação e da glicotoxicidade, amenizando a degradação e fomentando a tolerância imunológica. Além disso, a insulina exógena dificulta o acúmulo de compostos amiloides nas células β , conteúdo que é considerado determinante dentre os mecanismos patogênicos que levam à falha e morte destas células. Tais benefícios têm levado alguns autores a indicar a insulinoterapia precoce em doses baixas independente dos níveis de peptídeo C (Pereira et al., 2023²; Lin et al., 2022⁴; Yin et al., 2022⁷; Ravikumar et al., 2023¹¹; Chandran et al., 2023¹²; Koufakis et al., 2021¹⁴; Wang et al., 2023¹⁵; Priyadarshini et al., 2021²⁴).

Há estudos citando o melhor controle metabólico e da manutenção dos níveis de peptídeo C em pacientes que receberam tratamento com insulina em comparação à terapia convencional durante o acompanhamento de 3 anos (Lin et al., 2022⁴). No entanto, Ravikumar et al., 2023, não encontraram benefício significativo do tratamento precoce com insulina na preservação celular, sendo que o benefício desta terapêutica se restringe apenas ao melhor controle glicêmico (Ravikumar et al., 2023¹¹). Priyadarshini et al., 2021, referem que a insulinização precoce é benéfica para pacientes com altos títulos de anti-GAD, pois auxilia na proteção das células nas ilhotas pancreáticas. Já naqueles com baixos títulos, é provável que a situação clínica se caracterize por uma deficiência de progressão lenta e menos severa. São pacientes com características clínicas e metabólicas semelhantes aos do DM 2 e, dentre estes, cerca de 20% tornaram-se anti-GAD negativo após 3 anos de tratamento, sendo que, outros estudos demonstraram taxas de conversão bem mais elevadas, chegando a 74% (Priyadarshini et al., 2021²⁴). Em um grande estudo, a relação entre insulinodependência e positividade do anti-GAD foi definitivamente forte apenas entre aqueles com idade superior a 45 anos, ao mesmo tempo que se torna paulatinamente mais fraca naqueles mais jovens (Koufakis et al., 2021¹⁴).

Outros métodos terapêuticos, além da insulina, podem ser empregados no LADA em pacientes com valores de peptídeo C de jejum $\geq 0,20$ nmol/L ($\approx 0,6$ ng/mL). Esta estratégia deve ser considerada, especialmente, quando existir alto risco de hipoglicemias graves (Maddaloni et al., 2024²⁰). Os aspectos clínicos e metabólicos também devem ser considerados na escolha da terapia medicamentosa. Pacientes com LADA com idade igual e superior a 60 anos exibiram maior grau de resistência à insulina e melhor função remanescente das células β quando comparado com aqueles

com menos de 40 anos. Idosos também apresentaram um perfil clínico e genético mais próximo ao DM 2 com valores de anti-GAD mais baixos do que os mais jovens (Pinheiro et al., 2021¹⁸).

Na literatura, já está bem elucidado que a classe das sulfonilureias acelera o processo autoimune e por isto, não está indicada no tratamento do LADA. Sabe-se que estes medicamentos podem potencializar o estresse oxidativo e aumentar a expressão de autoantígenos, determinando apoptose e redução mais rápida do peptídeo C, ou seja, dirimindo o caminho da insulinodependência. As sulfonilureias são frequentemente utilizadas para tratar o DM 2 e agem no controle glicêmico induzindo intensamente a secreção de insulina de forma a determinar um estado de exaustão das células β com comprometimento importante dos mecanismos insulinotrópicos. Vários estudos clínicos randomizados já concluíram que o controle metabólico das sulfonilureias é inferior ao uso isolado de insulina ou dos inibidores da dipeptidil peptidase IV (iDPP- IV) (Pereira et al., 2023²; Ravikumar et al., 2023¹¹; Chandran et al., 2023¹²; Koufakis et al., 2021¹⁴; Wang et al., 2023¹⁵; Maluf et al., 2024¹⁷; Hernandez et al., 2024¹⁹; Costa et al., 2022²³).

Nos últimos anos, os iDPP-IV têm ganhado destaque na proteção das células β . A dipeptidil peptidase do tipo IV é uma exopeptidase presente em macrófagos, células dendríticas, B e T ativadas, e possui maior expressão no LADA em relação ao DM 2 e 1, relacionando-se com elevados níveis de anti-GAD, colesterol LDL, circunferência abdominal, doses de insulina e valores de HbA1c. Logo, a inibição desta molécula propicia consideráveis benefícios (Cruz et al., 2024²²). Os iDPP-IV, que são antidiabéticos orais, possuem evidências relevantes em modelos animais, nos quais demonstraram reversão do diabetes de início recente com regeneração das células alvo e regulação da atividade inflamatória e autoimune (Lin et al., 2022⁴), atuando inibindo a secreção de glucagon, aumentando a secreção de insulina após a refeição e prolongando a meia vida plasmática dos hormônios incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico (GIP) (Pinheiro et al., 2021¹⁸).

GLP-1 e GIP estimulam receptores tirosina quinase nas células β , resultando na ativação de vias que determinam a sinalização de eventos de transdução que favorecem a sobrevivência das células β (Sudan et al., 2021¹⁶). A contribuição desta classe em reduzir ou interromper o ataque autoimune é significativo e compreende

processos de regulação imunológica, uma vez que linfócitos ativados também apresentam receptores DPP-IV com maior atividade no LADA em comparação com DM 1 e DM 2 (Cruz et al., 2024²²).

É provável que o mecanismo trófico nas células β decorra de modo independente ao tipo de dano celular, ou seja, tal benefício poderia favorecer todos os pacientes com baixos níveis de peptídeo C no LADA. (Yin et al., 2022⁷; Sudan et al., 2021¹⁶). A sitagliptina, um fármaco clássico deste grupo, reduz os níveis de HbA1c com melhora da função das células β da sensibilidade à insulina, característica relevante ao tratamento já que a doença cursa com graus variáveis de resistência à insulina. Associar insulina com iDPP-IV melhora os níveis de hemoglobina glicada sem aumentar o risco de hipoglicemias (Lin et al., 2022⁴). Esta associação potencializou a ação da insulina e dirimiu a destruição das células quando comparado com a administração isolada de insulina (Lin et al., 2022⁴; Huang et al., 2022¹⁰, Yang et al., 2021¹³, Koufakis et al., 2021¹⁴; Wang et al., 2023¹⁵).

Foi demonstrado que a sitagliptina ampliou a expressão de interleucinas anti-inflamatórias, como a IL-10, aumentou o número de células reguladoras (Th2) e reduziu a expressão de mRNAs patológicos e de células autorreativas. Quando analisado o índice de massa corporal (IMC), a sitagliptina demonstrou resultados controversos (Cruz et al., 2024²²) Além do emprego dos iDPP-IV no âmbito da imunidade adaptativa, a administração da forma ativa da vitamina D, a 1,5(OH)2D3, pode atuar como imunomodulador tanto na imunidade adaptativa quanto na inata. O seu principal benefício se destaca na redução de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL1- β . O tratamento conjunto com vitamina D e iDPP-IV potencializa a ação imunomoduladora de ambos. (Yin et al., 2022⁷; Hu et al., 2022⁹; Ravikumar et al., 2023¹¹; Yang et al., 2021¹³; Cruz et al., 2024²²).

Os resultados de um estudo clínico randomizado concluíram que a associação entre saxagliptina e vitamina D foi mais benéfica na preservação das células β quando comparado à terapia convencional. Tais resultados animadores envolvem a manutenção peptídeo C de jejum, embora não tenham sido muito favoráveis quando analisados os níveis de peptídeo C pós-prandial. A vitamina D parece contribuir para a resistência à insulina no DM 2, circunstância não presenciada no LADA. Portanto, sabe-se que o receptor de vitamina D atua como um regulador chave no LADA,

contudo, os reais benefícios desta vitamina precisam ser confirmados por outros estudos clínicos randomizados de grande porte (Wang et al, 2023¹⁵).

Os iDPP-IV são agentes multialvo e o mecanismo exato pelo qual eles podem preservar a função das células β ainda não estar completamente elucidado. No entanto, diante do seu perfil favorável de segurança e tolerabilidade, os iDPP-IV devem ser considerados no tratamento do LADA (Koufakis et al, 2021¹⁴).

A grande parte dos pacientes com LADA são diagnosticados com DM 2 e tratados inicialmente com metformina. Ainda que a metformina seja amplamente utilizada no tratamento das hiperglicemias, o seu uso não está contraindicado no LADA, contudo, até o momento, as evidências disponíveis sobre a sua segurança e eficácia na preservação da função das células β no LADA são limitadas. O principal medicamento da classe das biguanidas é a droga de escolha no DM 2 e pode auxiliar na perda de peso, na melhora do perfil do colesterol e na redução da dose de insulina no DM 1. No entanto, a sua influência sobre o controle glicêmico é pequena e não sustentável ao longo dos anos (Chandran et al., 2023¹²; Koufakis et al., 2021¹⁴; Sudan et al., 2021¹⁶; Ravikumar et al., 2023¹¹; Hernandez et al., 2024¹⁹; Cruz et al., 2024²²).

As tiazolidinedionas são sensibilizadores de insulina e podem preservar a massa das células das ilhotas pancreáticas quando coadministradas com insulina. Estudos clínicos randomizados, evidenciaram que a rosiglitazona é capaz de reduzir a inflamação, o número de células T autorreativas e pode ser bastante útil para amenizar a resistência à insulina. Todavia, a rosiglitazona não auxilia na perda de peso e o seu uso é ineficaz no controle glicêmico do diabetes autoimune em pessoas magras. O uso das tiazolidinedionas também é limitado na prática clínica pelos riscos de osteoporose e cardiovasculares envolvidos (Yin et al., 2023⁷; Hu et al., 2022⁹; Koufakis et al., 2021¹⁴; Costa et al., 2022²³). Não bastasse, Wang et al., 2023 questionaram a eficácia das tiazolidinedionas quanto à proteção das células β perante a escassez de informações relevantes na literatura. Logo, o emprego desta classe no tratamento do LADA não está indicado.

Embora não tenham sido largamente estudos no manejo do LADA, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (análogos GLP-1), como liraglutida e dulaglutida, surgem como uma opção válida. No DM 1, estes medicamentos contribuem na perda de peso, dose de insulina e redução da HbA1c quando coadministrados com insulina. Porém, a principal desvantagem desta classe

são os distúrbios gastrointestinais associados, que levam a redução da ingestão calórica e, conseqüentemente, da dose de insulina com aumento expressivo do risco de cetoacidose (Koufakis et al., 2021¹⁴; Cruz et al., 2024²²).

Ensaio *in vitro* comprovaram que a terapia com GLP-1 pode desacelerar a morte das células β (Cruz et al., 2024²²). Apesar dos poucos dados consistentes sobre os análogos GLP-1, uma série de relatos de casos atestou que a semaglutida, quando introduzida logo após o diagnóstico de diabetes autoimune, pode eliminar a dose de insulina prandial em todos os doentes e da insulina basal na maioria deles com aumento significativo do peptídeo C de jejum (Porto et al., 2024²¹), tornando esta classe um alvo para grandes estudos no futuro. A escassez de estudos randomizados de larga escala na literatura levaram alguns autores a questionar os efeitos benéficos dos análogos GLP-1 sobre a preservação celular, de forma que, não existem dados suficientes para indicar a terapia destes antidiabéticos no LADA (Ravikumar et al., 2023¹¹; Wang et al., 2023¹⁵).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), como dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina, possuem efeitos protetores renais e cardíacos já bem elucidados na literatura mesmo em pacientes não diabéticos. No entanto, há poucas informações disponíveis sobre o uso dos iSGLT-2 no LADA e frente aos riscos demasiados de cetoacidose diabética, fizeram com que não fosse recomendado o seu uso no LADA (Cruz et al., 2024²²). Por outro lado, alguns autores asseguraram que no DM 1, os iSGLT-2 mostraram-se eficazes no controle da glicemia, na redução do peso corporal e das doses de insulina, sem impactar na frequência de hipoglicemias. Evidenciaram também, a atenuação da taxa de variação glicêmica, fato que há pouco tempo foi reconhecido como causa base das complicações diabéticas (Koufakis et al., 2021¹⁴).

Para que pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca, insuficiência renal e doença aterosclerótica não sejam privados dos benefícios desta classe, torna-se crucial o acompanhamento clínico regular do paciente, já que o risco de cetoacidose euglicêmica se restringe a relatos de casos isolados. Logo, com maior vigilância médica, a terapia com iSGLT-2 pode ser justificável e não deve ser desconsiderada em pacientes com alto risco cardiovascular e produção de insulina preservada (Yin et al., 2023⁷; Koufakis et al., 2021¹⁴).

Tabela 2. Análise do uso de antidiabéticos no LADA.

Categoria dos medicamentos	Vantagens	Desvantagens
Insulina	Eficácia e segurança comprovadas. Atividade imunorreguladora.	Risco de hipoglicemias graves. Ausência de benefício cardiorrenal.
IDPP-IV	Potencial preservação de células β . Propriedades imunorreguladoras.	Mesmo que sejam baixos, há riscos de hipoglicemias.
Metformina	Sem evidência no tratamento de pacientes com LADA.	
Sulfonilureias	Acessível financeiramente.	Relacionados ao intenso declínio dos níveis de peptídeo C. Considerável risco de hipoglicemia.
iSGLT-2	Proteção cardiorrenal.	Risco de cetoacidose diabética euglicêmica.
Análogos GLP-1	Benefícios no controle da glicemia e redução do peso corporal.	Risco de cetoacidose diabética no DM 1. Efeitos adversos gastrointestinais. Não é eficaz no LADA como no DM 2.
Tiazolidinedionas	Potencial proteção das células β pancreáticas.	Ineficaz se ausência de resistência à insulina. Risco cardiovascular. Risco de fraturas ósseas atípicas.

Chandran et al,2023¹²; Koufakis et al, 2021¹⁴; Costa et al, 2022²³.

5. CONCLUSÃO

O diagnóstico equivocado do LADA acarreta drásticas consequências à saúde dos pacientes com maior risco de complicações graves e evolução acelerada para a insulinodependência. Portanto, torna-se importante, testar os autoanticorpos, especialmente o anti-GAD, conforme julgamento clínico naqueles com características de resistência à insulina, idade superior a 30 anos e evolução atípica do diabetes. Dentre os pacientes que testaram positivo para autoimunidade, deve-se dosar os níveis de peptídeo C em jejum para se determinar a melhor estratégia terapêutica a ser adotada. Frente às diversas características clínicas dos pacientes com LADA, é relevante considerar uma abordagem terapêutica individualizada dentre as recomendações elucidadas na literatura. Esquemas que envolvem insulina prandial e em bolus associada a um dos iDPP-IV podem ser considerados. Além disso, a suplementação da vitamina D também deve ser repensada. Ademais, análogos GLP-1, metformina e iSGLT-2 podem otimizar o controle glicêmico, no entanto, diante da escassez de estudos no LADA, tais medicamentos devem ser considerados com cautela.

6. REFERÊNCIAS

1. Nobre PVC, Cavalcante FMS, Ribeiro NFAM, Cavalcanti FMS, Batista ACS, Lacerda AKV, et al. Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): panorama da patogênese, dos fatores de risco e do tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024;6;3;1517–1527. Disponível em: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1517-1527>. Acesso em: 11 set. 2024.
2. Pereira DM, Alves IA, Lemos BF, Freitas LS, Soyer AB. Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): relato de caso. *Rev. Saúde Mult*. 2023 Mar;14;1;28-32. Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/480>. Acesso em: 14 set. 2024.
3. Wei Y, Zhan Y, Lofvenborg JE, Tuomi T, Carlsson S. Birthweight, BMI in adulthood and latent autoimmune diabetes in adults: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2022 May;65;1510–1518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345833/#:~:text=of%20sensitivity%20analyses.,Results,%25%20CI%201.14%2C%201.71%5D>). Access at: 16 set. 2024.
4. Lin T, Cai Y, Tang, L, Lian Y, Liu M, Liu C. Efficacy and safety of sitagliptin and insulin for latent autoimmune diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022 Sep;13;1506-1519. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdi.13814>. Access at: 21 oct. 2024.
5. Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2024 Jul;82;28–41. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5>. Access at: 01 oct. 2024.
6. Figueiredo BQ, Durante G, Amorim GS, Presot IQ, Souza JR, Soares LS, et al. Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): fisiopatologia, critérios diagnósticos e associação com doenças autoimunes. *Research, Society and Development*.

2021;11;e91101119532. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i11.19532>. Acesso em: 11 set. 2024.

7. Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: a focus on β -cell protection and therapy. *Front. Endocrinol.* 2022 Aug;13:959011. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.959011/ful>. Access at: 16 oct. 2024.

8. Hals IK, Balasuriya C, Casas R, Ludvigsson J, Bjorklund A, Grill V. A 1-year pilot study of intralymphatic injections of GAD-alum in individuals with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) with signs of high immunity: No safety concerns and resemblance to juvenile type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jul;25:3400–3409. Available at: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/epdf/10.1111/dom.15239>. Access at: 15 oct. 2024.

9. Hu, J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy. *Front. Endocrinol.* 2022 Jul;13:917169. Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.917169/full#h4>. Access at: 18 oct. 2024.

10. Huang J, Pearson JA, Wong FS, Wen L, Zhou Z. Innate immunity in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022; 38:e3480. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dmrr.3480>. Access at: 21 oct. 2024.

11. Ravikumar V, Muaceciv A, Adler JR. A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus.* 2023 Oct;15;10; e47915. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10683931/pdf/cureus-0015-00000047915.pdf>. Access at: 21 oct. 2024.

12. Chandran L, Singh SA, Vellapandian C. Diagnostic Dilemmas and Current Treatment Approaches in Latent Onset Autoimmune Diabetes in Adults: A Concise Review. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19;1;e240322202561. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331118/>. Access at: 23 oct. 2024.
13. Yang L, Liang H, Liu X, Wang X, Cheng Y, Zhao Y et al. Islet Function and Insulin Sensitivity in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Taking Sitagliptin: A Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021 Apr;106;4;1529–1541. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475138/>. Access at: 23 oct. 2024.
14. Koufakis T, Vas P, Kotsa K. Treating latent autoimmune diabetes in adults in the era of cardiovascular outcomes trials: Old dog should learn new tricks. *Diabet Med.* 2021 Mar;38;3;e14496. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306839/>. Access at: 25 oct. 2024.
15. Wang W, Huang F, Han C. Efficacy of Regimens in the Treatment of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Network Meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2023 Aug;14;1723–1752. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01459-5>. Access at: 28 oct. 2024.
16. Sudan A, Kalra A, Mirza AA, Kant R. Efficacy of DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors compared to sulphonylureas in adult patients with diabetes with low c-peptide levels with or without anti-GAD65 antibody positivity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021 Jul;15;4;102197. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121002174?via%3Dihub>. Access at: 28 oct. 2024.
17. Maluf JFM, Guimarães MF, Calestini GLS. O uso dos inibidores da dipeptidil peptidase tipo 4 na preservação de células B pancreática através da dosagem de peptídeo C em pacientes com diabetes autoimune latente do adulto: revisão sistemática. *Rev Remecs.* 2024 Ago; 9;15;138-146. Disponível em: <https://doi.org/10.24281/rremecs2024.9.15.138146>. Acesso em: 30 out. 2024.

18. Pinheiro MM, Pinheiro FMM, Diniz SN, Fabbri A, Infante M. Combination of vitamin D and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (VIDPP-4i) as an immunomodulation therapy for autoimmune diabetes. *International Immunopharmacology*. 2021 Febr;95;107518. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33756226/>. Access at: 01 nov. 2024.
19. Hernández DI, Quiroz NG, Bustamante NU, Labrín JU, Valenzuela A, Michelli WK. Diabetes LADA: Nuevas perspectivas en diagnóstico y tratamiento. *Revista Electrónica de Portales Médicos*. 2024 oct;v. XIX, n°19;889. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/diabetes-lada-nuevas-perspectivas-en-diagnostico-y-tratamiento/>. Acceso en: 14 oct. 2024.
20. Maddaloni E, Naciu AM, Mignogna C, Galiero R, Amendolara R, Fogolari M et al. Saxagliptin/dapagliflozin is non-inferior to insulin glargine in terms of β -cell function in subjects with latent autoimmune diabetes in adults: A 12-month, randomized, comparator-controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26:1670–1677. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10999013/>. Access at: 14 dec. 2024.
21. Porto A, Varisco E, Antonello M, Casarsa V, Sechi LA. Semaglutide Treatment in Adult-Onset Autoimmune Diabetes: A Case Study With Long-Term Follow-Up and Periodic Evaluation of Beta-Cell Function. *Cureus*. 2024 Mar; 8;16(3);e55771. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10999013/>. Access at: 07 jan 2025.
22. Cruz LCAO, Carvalho GB, Almada BHG, Duffeck VB, Ideriha G, Tsuru IM et al. Diabetes Autoimune Latente (LADA): um panorama do manejo terapêutico atual. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*. 2024 Set. V6;9;3875-3887. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3651/3809>. Acesso em: 09 jan 2025.
23. Costa JR, Mestre A, Miranda MS, Ferreira FH, Abuowda Y. A Case of Late Diagnosis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*. 2022 Feb;14;2; e21826. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8904035/>. Access at: 22 oct. 2024.
24. Priyadarshini KS, Gupta D, Kumar P. Glutamic Acid Decarboxylase and Islet Cell Cytoplasmic Autoantibodies Positivity in Latent Autoimmune Diabetes of Adults: Need for Early Insulinisation. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021 May;15;05;BC11-BC15. Available at: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-

[709x&year=2021&month=May&volume=15&issue=5&page=BC11&id=14869.](#)

Access: 21 oct. 2024.

25. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, Buzzetti R. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;28;24(10);1912–1926. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9543865/#dom14785-sec-0002>. Access: 24 oct 2024.

7. Anexo I: Cadernos de Saúde Pública Fiocruz: instruções para autores

Forma e preparação de manuscritos

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP. Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1. Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras);

1.2. Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3. Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.4. Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas

como por exemplo o PROSPERO; as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês (leia mais) (Editorial 37(4));

1.5. Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras (leia mais);

1.6. Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.7. Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia (Editorial 37(5)) e artigo utilizando metodologia qualitativa;

1.8. Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.9. Cartas: comentário a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.400 palavras);

1.10. Resenhas: Análise crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As resenhas devem conter título e referências bibliográficas. A resenha contempla uma análise da obra no conjunto de um campo em que a mesma está situada, não se restringe a uma

apresentação de seu conteúdo, quando obra única, ou de seus capítulos, quando uma obra organizada. O esforço é contribuir com a análise de limites e contribuições, por isto podem ser necessários acionamentos a autores e cenários políticos para produzir a análise, a crítica e a apresentação da obra. O foco em seus principais conceitos, categorias e análises pode ser um caminho desejável para a contribuição da resenha como uma análise crítica, leia o Editorial 37(10).

Obs: A política editorial de CSP é apresentada por meio dos editoriais. Recomendamos fortemente a leitura dos seguintes textos: Editorial 29(11), Editorial 32(1) e Editorial 32(3).

2. Normas para envio de artigos

2.1. CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3. Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4. Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5. A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas..

2.6. Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à

disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

2.7. Serão aceitos artigos depositados em servidor de *preprint*, previamente à submissão a CSP ou durante o processo de avaliação por pares. É necessário que o autor informe o nome do servidor e o DOI atribuído ao artigo por meio de formulário específico (contatar cadernos@fiocruz.br). NÃO recomendamos a publicação em servidor de *preprint* de artigo já aprovado.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1. Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2. Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3. As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)

ClinicalTrials.gov

International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)

Netherlands Trial Register (NTR)

UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

4. Fontes de financiamento

4.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2. Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1. Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1. Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2. Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade

de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3. Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação CSP o direito de primeira publicação, conforme a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (CC-BY).

6.5. Recomendamos a leitura do Editorial 34(11) que aborda as normas e políticas quanto à autoria de artigos científicos em CSP.

7. Agradecimentos

7.1. Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios de coautoria.

8. Referências

8.1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

8.2. Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3. No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1. Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1. A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2. Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4. CSP é filiado ao COPE (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia Editorial 34(1) e Editorial 38(1).

10.5. O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA “JOSÉ ALBANO DE MACEDO”

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
- () Dissertação
- (X) Monografia
- () Artigo

Eu, Fernando de Oliveira Dias, autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação “DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: ATUALIZAÇÕES EM TRATAMENTO MEDICAMENTOSO” de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI, 10 de abril de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br FERNANDO DE OLIVEIRA DIAS
Data: 10/04/2025 16:00:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura

Assinatura