

# Diabetes LADA como opción diagnóstica: a propósito de un caso

Óscar Baro Pato

Especialista MFyC del Centro de Salud Galapagar, Madrid

### RESUMEN

Desde hace algún tiempo, hay una corriente cada vez más extendida, sustentada en la medicina de precisión, que marca la relevancia de realizar un diagnóstico correcto del tipo de diabetes que presenta un paciente, en lugar de agrupar a todos aquellos sin un diagnóstico claro de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) bajo la categoría general de “diabetes mellitus tipo 2” (DM2).

En este sentido, desde Atención Primaria debemos ser capaces de dar un salto de calidad en el diagnóstico riguroso, buscando realizarlo de la manera más precoz y fiable posible.

El caso clínico real que aquí se desarrolla y su contenido explicativo, pretenden servir de recordatorio sobre uno de estos “tipos de diabetes” menos reconocidos, pero que deben estar presentes al llevar a cabo el diagnóstico diferencial de un nuevo caso de diabetes en la consulta.

**Palabras clave:** diabetes, LADA, autoinmunidad, insulinización.

**Keywords:** LADA diabetes, autoimmunity, insulinization.

### PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Viajamos en el tiempo de forma retrospectiva hasta **marzo de 2011**; aquí se recogen textualmente los cursos clínicos de la primera visita y las sucesivas de una consulta de endocrinología de un mismo paciente en un hospital cualquiera:

#### 1.ª VISITA (24/03/2011)

Paciente de 50 años, remitido por su médico de Atención Primaria (MAP) por DM2 con mal control metabólico. No presenta otros antecedentes de interés. Exfumador desde 1998. No bebe alcohol. Antecedentes familiares: primos segundos paternos con DM2. Actualmente en tratamiento con: metformina/sitagliptina 50/1.000 mg 1-1-0, insulina glargina 100 U/ml 8-0-14 UI.

Fue diagnosticado de DM2 en el año 2002 con 42 años. El control previo fue exclusivamente realizado por su MAP:

tratado con antidiabético oral (ADO) durante tres años y posteriormente insulina (se inició en el año 2004). Fondo de ojo (FO) normal. Presencia de hipoglucemias principalmente antes de comer los fines de semana cuando hace más ejercicio. Hace autocontroles con basales entre 140-180 mg/dl, más alto en el posdesayuno, el resto del día mejor.

**Exploración física:** tensión arterial (TA): 127/89 mmHg. Peso: 70,7 kg. Talla: 176 cm. Índice de masa corporal (IMC): 22,8 kg/m<sup>2</sup>.

**Analítica:** glucosa: 113 mg/dl; creatinina 0,9 mg/dl; filtrado glomerular (FG) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; colesterol total: 179 mg/dl; triglicéridos: 50 mg/dl; colesterol HDL: 56 mg/dl; colesterol LDL: 113 mg/dl; hemoglobina glicosilada (HbA1c): 9,40 %.

**Juicio clínico:** DM2 con mal control metabólico. Niveles lipídicos inapropiados.

**Tratamiento:**

- Insulina aspart FlexPen® 4 U antes del desayuno, 3 U antes de la comida y 3 U antes de la cena.
- Insulina glargina 100 U/ml 12 UI a las 23 h.
- Metformina 850 mg 1-0-1.
- Simvastatina 10 mg 0-0-1.

**Plan:** suspender metformina/sitagliptina 50/1.000 mg. Volver en dos meses con autocontroles y analítica. Remito a consulta de educación.

**INFORME CONSULTA (01/06/2011)**

Ha ganado peso. Alguna hipoglucemia leve. No aporta autocontroles.

**Exploración física:** TA: 121/86 mmHg. Peso: 71,5 kg. IMC: 22,8 kg/m<sup>2</sup>.

**Analítica:** HbA1c: 7,60 %.

**Juicio clínico:** importante mejoría del control glucémico.

**Tratamiento:** se modifican pautas de insulina. Resto del tratamiento igual.

**INFORME CONSULTA (28/08/2012)**

**Analítica:** glucosa 209 mg/dl; HbA1c: 8,40 %.

**Juicio clínico:** variabilidad en el control glucémico.

**Plan:** sustituir insulina glargina 100 U/ml por insulina detemir y valorar inicio de monitor de glucosa continuo.

**INFORME CONSULTA (26/02/2013)**

Se puso el monitor de glucosa del 15 al 22 de octubre de 2012. Mantiene buen control de glucemia excepto los fines de semana, que suele tener hipoglucemias por las tardes.

**Exploración física:** peso: 74 kg.

**Analítica:** bioquímica glucosa 141 mg/dl.

**Juicio clínico:** DM1, con anticuerpos anti-GAD de 29,81 U/ml (positivos si >5 U/ml) y anticuerpos ICA de 14.07 jdf (unidades Juvenile Diabetes Foundation) (positivos si >10 jdf).

**Tratamiento:**

- Insulina detemir FlexPen® 12 U a las 23 h.
- Insulina aspart FlexPen® según glucemias preprandiales.

**INFORME CONSULTA (24/11/2014)**

**Exploración física:** peso: 76 kg con zapatos.

**Analítica:** HbA1c 7,50 %.

**Juicio clínico:** diabetes mellitus tipo LADA, sin reserva de péptido C. Labilidad glucémica con tendencia a la hipoglucemia (según perfiles aportados por el paciente).

**Tratamiento:** insulina por el momento sin cambios.

**Plan:** revisión en consulta en tres meses con analítica y FO. Valorar terapia con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en próxima visita.

**INFORME CONSULTA (11/06/2015)**

**Analítica:** HbA1c 7,60 %.

**Fondo de ojo:** no signos de retinopatía diabética (RD).

**Juicio clínico:** diabetes mellitus tipo LADA, sin reserva de péptido C. Regular control metabólico.

**INFORME CONSULTA (06/11/2018)**

**Juicio clínico:** diabetes mellitus tipo LADA, sin reserva de péptido C. Variabilidad glucémica marcada

**Plan:** paciente con diabetes mellitus tipo LADA con hipoglucemias diarias especialmente nocturnas, cambio insulina basal a insulina degludec.

**Tratamiento:**

- Insulina degludec diez UI en el desayuno.
- Insulina aspart Flextouch® según controles preprandiales.

Hasta aquí los cursos clínicos a los que ha tenido acceso el autor y que considera importantes para el desarrollo del caso clínico. El salto entre 2015 a 2018 se debe a la falta de cambios a lo largo de este periodo. Nótese subliminalmente el hastío del paciente por una enfermedad de la que haciendo las cosas bien aparentemente, al menos farmacológicamente hablando, no obtiene los resultados esperados, con la consiguiente frustración mantenida.

A tenor del caso clínico deberíamos preguntarnos cuáles pueden haber sido las implicaciones del diagnóstico inicial, el seguimiento y la terapia propuesta en cada visita:

- ¿Ha sido perjudicial mantener un diagnóstico erróneo en torno a diez años?
- ¿Esta imprecisión compromete la evolución de su enfermedad a corto y a medio-largo plazo?
- ¿Un diagnóstico preciso tardío provoca mayor gasto de recursos?
- Y sobre todo: ¿qué se puede hacer desde nuestra consulta de Atención Primaria para mejorar un diagnóstico certero y evitar así riesgos potenciales en la salud del paciente?

La respuesta general a todas las preguntas se basa en que el primer e inexcusable paso racional para un correcto juicio diagnóstico es, efectivamente, realizar un diagnóstico diferencial completo a la hora de plantear los distintos tipos de diabetes. Por eso conviene que consideremos (y refresquemos) la existencia de la patología aquí presentada: la diabetes tipo LADA.

### ¿QUÉ ES LA DIABETES TIPO LADA?

La **diabetes autoinmune latente del adulto**, conocida también como LADA<sup>1,2</sup> por sus siglas en inglés (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*), es un tipo de diabetes autoinmune lentamente progresiva que, según consta en las primeras definiciones, podía inicialmente ser manejada con agentes hipoglucemiantes orales antes de requerir insulina.

Su presencia en la mente de los primaristas es todavía limitada, a pesar de que se estima que la diabetes mellitus tipo LADA podría afectar entre el 3 y el 14 % de las personas inicialmente diagnosticadas de DM2, según los estudios, pudiendo llegar a ser el segundo tipo de diabetes mellitus más frecuente, tras la DM2<sup>2</sup>.

Dada que su etiología es por autoinmunidad paulatina, caracterizada por una lenta autodestrucción de los islotes pancreáticos productores de insulina, su evolución es insidiosa. Es una entidad descrita en la década de los 70 y comparte aspectos genéticos e inmunológicos con la DM1, aunque va a afectar al rango de edad más típico de la DM2<sup>1</sup>.

### ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

Los criterios para un correcto diagnóstico estriban en<sup>2</sup>:

- Considerar la edad de aparición: su debut ocurre entre los 30 y los 50 años.
- Detectar presencia de autoanticuerpos.

- Valorar la independencia inicial a la insulina en su tratamiento, ya que comparativamente con la DM1 tiene una evolución hacia la insulinopenia progresivamente más lenta.

Respecto a los autoanticuerpos, existen dos por excelencia que pueden ser positivos:

- El **anticuerpo antidescarboxilasa del ácido glutámico** (anti-GAD).
- El **anticuerpo contra los antígenos citoplasmáticos de las células de los islotes** (ICA).

En el caso de presentar positividad de ambos autoanticuerpos, se asociará una mayor insulinopenia y se clasificará como diabetes LADA tipo 1; si la positividad es frente a uno solo de los autoanticuerpos, estaríamos hablando de una diabetes LADA tipo 2.

Frente a la estimulación con glucagón del péptido C estos pacientes muestran una respuesta enlentecida (bajos niveles de péptido C), ya que hay una disminución paulatina de la secreción de insulina<sup>3</sup>.

Como vemos en el caso clínico, fenotípicamente nos encontraremos con pacientes que no suelen ser obesos, ni presentar síntomas de insulinopenia al diagnóstico como la poliuria, polidipsia o polifagia y que, además, inicialmente, muestran un buen control metabólico con las medidas terapéuticas comunes para el tratamiento de la DM2, pero que finalmente evolucionan a insulinoterapia irremediablemente.

### ¿TIENE LA DIABETES TIPO LADA IMPLICACIONES DIFERENTES EN ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EN SALUD RESPECTO A LA DM2 Y LA DM1?

Con respecto a la DM2, la diabetes tipo LADA presenta una prevalencia inferior del síndrome metabólico acompañante: menor proporción de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y microalbuminuria, menor resistencia a la insulina e IMC inferior<sup>1</sup>.

La diabetes LADA tipo 1, debido a su mayor insulinopenia, presenta características similares a la DM1, por lo que tiene más complicaciones clínicas micro y macrovasculares que la DM2, simplemente por el tiempo de desarrollo; en relación a la diabetes LADA tipo 2, cuya patogenia es algo más próxima a la DM2, su incidencia de complicaciones es similar entre ambas<sup>3</sup>.

En ocasiones, los pacientes que presentan diabetes mellitus tipo LADA pueden debutar con un cuadro de cetoacidosis

diabética (CAD) en la edad adulta, de la misma manera que una persona con DM1 en la infancia o juventud. Sin embargo, al realizar el estudio inmunológico puede pasar que, sorprendentemente, los anticuerpos sean negativos, lo cual puede pasar en un debut de CAD por la llamada “negativización de autoinmunidad” (a veces transitoria), que puede complicar el diagnóstico preciso; sin embargo, y por fortuna, esto es infrecuente, y la mayoría de las veces suelen ser positivos, al menos, los llamados anti-GAD65<sup>4</sup>. Otra posibilidad de no identificar adecuadamente el tipo de diabetes mellitus es por la existencia de autoanticuerpos ocultos o no medidos, como los anticuerpos SOX13 (ICA12)<sup>5</sup>, o bien la existencia de inmunidad celular T-dependientes frente a los islotes que podrían desempeñar un papel clave en la destrucción de la reserva  $\beta$  de pacientes sin datos de autoinmunidad humoral<sup>6</sup>. El papel de la inmunidad celular en la fisiopatología de la diabetes mellitus está aún por dilucidar.

### ¿EXISTE UNA MANERA MÁS EFICAZ DE TERAPIA FARMACOLÓGICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO LADA RESPECTO A OTROS TIPOS DE DIABETES?

Respecto al tratamiento farmacológico de esta entidad recordamos que el tratamiento de elección es la insulina; la pioglitazona es recomendable por su efecto antiapoptótico de la célula beta; la metformina puede ayudar en fases iniciales y en

pacientes con síndrome metabólico asociado; las sulfonilureas deben ser evitadas en estos pacientes dado que favorecen la acción inmunológica de los autoanticuerpos provocando una evolución más rápida hacia la insulinodependencia<sup>2</sup>.

Deben usarse con precaución los iSGLT-2 por su mayor riesgo de producir cetoacidosis diabética en estos pacientes<sup>1</sup>.

### CONCLUSIONES

Ahora que disponemos de un conocimiento más amplio de lo que implica una diabetes tipo LADA, se trata de tenerla presente en las consultas del día a día y plantear si en nuestro centro de Atención Primaria tenemos la posibilidad de pedir los anticuerpos diagnósticos ante un caso clínicamente sospechoso.

El hallazgo positivo de alguno de los dos marcadores inmunológicos, especialmente los anticuerpos anti-GAD, permitirán iniciar una terapia más adecuada y considerar una insulinización de forma precoz.

*Mensaje para llevar a casa:* pensemos en la diabetes LADA cuando revisemos a un paciente entre la segunda y cuarta década de su vida, que presenta normopeso y no responde a medicamentos orales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Vich Pérez P, Mora Navarro G, Espejo González A, López Fernández de Santos M. Diabetes mellitus tipo LADA y cetoacidosis: reflexiones a partir de un caso clínico. *Semergen*. 2018 Jan-Feb;44(1):64-66.
2. Ferré M, Donado A, García MT, Costa B. La diabetes de tipo LADA. Una entidad a considerar en atención primaria de salud. *Aten Primaria*. 2003 Jan;31(1):66.
3. Asociación Diabetes Madrid. Madrid; 2019 De Baldonado RM. ¿Qué son la diabetes LADA, MODY y la disfunción pancreática? Disponible en: <https://diabetesmadrid.org/que-son-la-diabetes-lada-mody-y-la-disfuncion-pancreatica/> [Consultado el 30 de agosto de 2023].
4. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):168-73.
5. Kasimiotis H, Fida S, Rowley MJ, Mackay IR, Zimmet PZ, Gleason S, Rabin DU, Myers MA. Antibodies to SOX13 (ICA12) are associated with type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2001;33(2):95-101.
6. Brooks-Worrell BM, Iyer D, Coraza I, Hampe CS, Nalini R, Ozer K, Narla R, Palmer JP, Balasubramanyam A. Islet-specific T-cell responses and proinflammatory monocytes define subtypes of autoantibody-negative ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4098-103.