



Dr. Dídac Mauricio Puente⁽¹⁾. Dr. Josep Franch Nadal⁽²⁾. Dra. Marta Hernández García⁽³⁾.

⁽¹⁾Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

⁽²⁾CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM).

⁽³⁾Atención Primaria. CS Raval Sud – Cap Drassanes. ICS Barcelona ciutat. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.



Diabetes autoinmune latente del adulto

La enfermedad que conocemos como diabetes mellitus en realidad agrupa a un conjunto de enfermedades distintas, que son más difíciles de diferenciar que lo que aparenta su clasificación. Además, muchos tipos de diabetes son heterogéneos, y variables, en sí mismos. Este hecho es especialmente destacado en la diabetes tipo 2 (DM2), aunque también puede verse en la diabetes tipo 1 (DM1). Bajo el término de DM2 se clasifican algunos subtipos de diabetes que acaban reconsiderándose, después de algún tiempo más o menos largo de evolución, como otro tipo de diabetes. Una de ellas, menos conocida pero igualmente importante, es la diabetes autoinmune latente del

adulto (latent autoimmune diabetes in adults, LADA). Esta forma de diabetes puede compartir en diferentes momentos y circunstancias características tanto con la DM1 como con la DM2, lo que a menudo complica su diagnóstico y un tratamiento adecuado (1-3). Sin embargo, clásicamente, es bien conocido que las personas con LADA en el momento diagnóstico suelen clasificarse como DM2 por las características que la confunden con este último tipo de diabetes. Esto se debe especialmente al hecho de ser personas en edad adulta, a veces incluso con edad avanzada, que no requieren del tratamiento con insulina durante meses e incluso años después del diagnóstico.

La LADA es un tipo de diabetes de base autoinmune que aparece en adultos, generalmente mayores de 30 años, y que se desarrolla y progresa de forma más lenta que la DM1 (3). Lo que distingue a la LADA de la DM2 son algunas de sus características clínicas (3), pero es precisamente su origen autoinmune lo que la distingue originalmente de la DM2. Esto significa que el sistema inmunitario de la persona, como ocurre en la DM1, ataca por error las células beta del páncreas, que son las responsables de producir insulina (3). A medida que estas células son destruidas, la producción de insulina disminuye gradualmente, lo que finalmente lleva a una necesidad de administrar la insulina de forma externa.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la revisión de su clasificación de la diabetes publicada en 2019, reconoció a la LADA como un tipo diferenciado de diabetes bajo el término **“diabetes inmunomediada de evolución lenta en adultos”**, destacando su naturaleza híbrida con características tanto de DM1 como de DM2 (4). Sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) no la considera una categoría separada, sino que la **incluye dentro de la DM1** una vez que se identifican los anticuerpos característicos de este tipo de diabetes (5). Sin embargo, la propia ADA reconoce en sus recomendaciones actuales que existe un debate sobre si esta forma de diabetes debe denominarse LADA o simplemente diabetes tipo 1. La importancia clínica en la detección de LADA es ser conscientes de que esta destrucción autoinmune lenta de las células β puede ocurrir en adultos, y conlleva una mayor duración de la capacidad secretora residual de insulina que en las personas con una DM1 en su forma clásica (6). Para la clasificación de la ADA, todas las formas de diabetes mediadas por destrucción autoinmune de las células β , independientemente de la edad de inicio, se incluyen bajo el término de DM1 (5).

El uso del término **LADA** es común y aceptable en la práctica clínica, y tiene un impacto práctico importante, ya que aumenta la conciencia sobre una población de personas en edad adulta en las que se produce una destrucción progresiva de las células β pancreáticas. Los pacientes

con LADA presentan una menor secreción de insulina que los pacientes con DM2 (6). Este hecho comporta que, a diferencia de las personas con DM2, la necesidad de utilizar insulina para controlar la glucemia ocurra mucho antes de lo que, en general, se esperaría. Además, esta pérdida de secreción de insulina condiciona un peor control de la glucemia, y un mayor riesgo de descompensación hiperglucémica en forma de cetoacidosis diabética, esta última muy típica de la DM1.

La LADA, al igual que la DM1, tiene un importante componente genético, aunque los genes que conducen a la mayor susceptibilidad también están presentes en buena parte de la población. Se han identificado ciertos genes, como los del sistema HLA, que aumentan el riesgo de desarrollar esta condición (7). Además, como en la DM1 y DM2, existen ciertamente factores ambientales que desempeñan un papel importante en su aparición (1). Otro aspecto relevante es que las personas con antecedentes familiares de DM1 o de enfermedades autoinmunes, como la enfermedad celíaca o la tiroiditis autoinmune, tienen un mayor riesgo de desarrollar LADA (1).

IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS CON LADA

En algunos casos, las personas con este tipo de diabetes ven su diabetes clasificada como DM2 durante bastante tiempo, no siendo identificadas como LADA hasta incluso años después en el curso de su diabetes. El diagnóstico de la LADA, según su propia definición, se confirma mediante un análisis de sangre que detecta la presencia de anticuerpos específicos, como los **anticuerpos anti-GAD** (glutamato-descarboxilasa), que son los más comunes en este tipo de diabetes, (también son los más frecuentes en la DM1 clásica) (1,3). Existen otros autoanticuerpos más característicos de la DM1 que también pueden estar presentes en LADA, aunque en menor frecuencia que los antes mencionados. Además, la medición en un análisis de sangre del **péptido C en sangre**, como indicador de la cantidad de insulina que el páncreas de la persona está produciendo, puede ayudar también en el diagnóstico (1). Aunque el coste de

la determinación de estas pruebas es relativamente bajo, existe un debate entre los profesionales sobre si debiera determinarse la presencia de los anticuerpos anti-GAD en todas las personas con un nuevo diagnóstico de diabetes mellitus, independientemente de las características clínicas o de la sospecha del tipo de diabetes. Actualmente las guías clínicas no recomiendan su uso de manera generalizada. Sin embargo, su determinación podría contribuir significativamente a evitar retrasos en la identificación de los casos de LADA, permitiendo así un manejo más adecuado desde el inicio.

Ante la presencia de las características clínicas que hacen sospechar un LADA (1), todas las recomendaciones de expertos y sociedades científicas coinciden en que se debe determinar los anticuerpos anti-GAD, y en muchos casos también el péptido C. Entre estas características que nos deben hacer sospechar una LADA, es importante destacar las siguientes: 1) edad menor de 50 años al diagnóstico de DM2; 2) presencia en el curso de la diabetes de inicio de síntomas típicos de hiperglucemia sin factor desencadenante concomitante; 3) normopeso (índice de masa corporal por debajo de 25 kg/m²); 4) mal control glucémico en personas en las que se ha prescrito fármacos hipoglucemiantes de uso convencional en la DM2; 5) presencia de otras enfermedades autoinmunes en la misma persona (tiroiditis, enfermedad celíaca, etc.).

¿ES FRECUENTE LA LADA?

Existen algunos estudios a nivel mundial que han intentado en las últimas décadas caracterizar la prevalencia de LADA (1,8). No todos los estudios son suficientemente extensos o representativos de las poblaciones de referencia; además, la prevalencia es muy variable en diferentes países. La mayoría de los estudios están llevados a cabo investigando la presencia de anticuerpos en poblaciones de DM2. Como decíamos, la prevalencia es variable, siendo en una reciente revisión la cifra media de un 8,9%, con variación entre poco más de 2% y hasta un 19% de las personas con DM2 (8). En Europa, la prevalencia está entre un 3 y un 12%. Si tomamos como media la prevalencia de 8,9% de los pacientes con DM2, ello com-

porta que LADA es una entidad con una prevalencia al menos tan elevada como la DM1 clásica. Por lo tanto, su relevancia clínica y la necesidad de un adecuado diagnóstico y manejo no deben subestimarse.

IMPORTANCIA DE LA IDENTIFICACIÓN DE LAS PERSONAS CON LADA

Existen diferentes hechos que justifican la necesidad de identificar a las personas con LADA, y también la importancia de hacerlo de manera precoz (1,3,7). Teniendo en cuenta lo expuesto hasta ahora sobre este tipo de diabetes, la pérdida acelerada de la capacidad para producir insulina, presente en una gran parte de las personas con LADA, hace necesario ajustar el manejo de la hiperglucemia a esta realidad, lo que a menudo implica el **tratamiento con insulina**. Debemos valorar que hay personas con LADA que pueden controlar la glucemia en las fases iniciales de su diabetes con los fármacos clásicos que se emplean en el tratamiento de la DM2, aunque posteriormente pueden presentar un deterioro más acusado de la glucemia de lo que se esperaría. Sin embargo, hay pacientes que no responden en absoluto o lo hacen de manera claramente insuficiente a estas medidas terapéuticas clásicas ya desde las fases más precoces de su diabetes. El hecho de desconocer que nos hallamos ante un caso de LADA, puede condicionar un retraso en la intensificación adecuada del tratamiento y en la introducción del tratamiento con insulina en el manejo de la hiperglucemia en estos pacientes.

Si el control de la glucemia es inadecuado puede conllevar mayor riesgo de una descompensación aguda y de presentar a largo plazo complicaciones crónicas de la diabetes. Además existe evidencia procedente de estudios a largo plazo que el peor control de la diabetes durante períodos considerables de tiempo puede conducir a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares (1,7).

Una consideración importante en relación con el hecho de que el control de la glucemia sea inadecuado es que la propia persona con LADA puede tener la percepción de que el mal control pueda atribuirse a que el automanejo de la diabetes no es correcto por su parte. Esto puede condicionar una peor calidad de vida percibida y peor satisfacción con el tratamiento de las personas con LADA; esta faceta no está estudiada suficientemente, aunque en un estudio de nuestro grupo se comprobó que las personas con LADA tienen una peor percepción de su calidad de vida y una peor satisfacción con el tratamiento que las personas con otros tipos de diabetes (9).

La ausencia de recomendaciones específicas para el diagnóstico y el manejo de las personas con LADA condujo a un grupo internacional de investigadores expertos en el tema a emitir unas recomendaciones sobre LADA (10). En aquel documento, se recogía la evidencia disponible sobre la necesidad de su identificación temprana y el mejor modo de hacerlo, y también la evidencia sobre el mejor manejo terapéutico de este tipo de diabetes. **D**

CONCLUSIÓN

La diabetes autoinmune latente del adulto es una enfermedad a menudo infradiagnosticada y menos conocida tanto por las personas con diabetes como por los profesionales de la salud en general. Sin embargo, requiere una atención específica, y un manejo terapéutico adecuado e individualizado. Un diagnóstico temprano de LADA y un manejo personalizado, no solo pueden facilitar un mejor control glucémico, sino que también puede contribuir significativamente a una mejor calidad de vida para las personas con LADA y a prevenir las complicaciones asociadas a la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández M, Mauricio D. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review of Clinically Relevant Issues. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:29-41. doi: 10.1007/5584_2020_533.
- Mollo A, Hernández M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, Verdaguer J, Pozzilli P, de Leiva A, Mauricio D; Action LADA 8. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29:446-51. doi:10.1002/dmrr.2411.
- Mauricio D. Las otras diabetes: las diabetes monogénicas y la diabetes autoinmune del adulto (LADA). *Diabetes Práctica* 2014;05(Supl Extr 5):1-48.
- World Health Organization. Classification of diabetes mellitus, 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
- Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, Pozzilli P, de Leiva A, Mauricio D; Action LADA consortium. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:1. doi: 10.1186/1472-6823-15-1.
- Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
- 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.* 2023;82:28-41. doi: 10.1007/s12020-023-03424-5.
- Granado-Casas M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, Ramírez-Morros A, Hernández M, Castelblanco E, Torres-Puiggros J, Mauricio D. Decreased quality of life and treatment satisfaction in patients with latent autoimmune diabetes of the adult. *PeerJ.* 2017;5:e3928. doi: 10.7717/peerj.3928.
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes.* 2020;69:2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.