
RELATO DE CASO

TERAPIA COMBINADA COM LINAGLIPTINA, VERAPAMIL E VITAMINA D PARA PRESERVAÇÃO DA RESERVA PANCREÁTICA NO DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO (LADA): RELATO DE CASO**COMBINATION THERAPY WITH LINAGLIPTIN, VERAPAMIL, AND VITAMIN D FOR THE PRESERVATION OF PANCREATIC RESERVE IN LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA): A CASE REPORT**Laila Maria Longen¹Itairan da Silva Terres¹DOI: <https://doi.org/10.63845/dkwtc541>**RESUMO**

Introdução: O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma forma de diabetes autoimune de progressão lenta, frequentemente subdiagnosticada como diabetes tipo 2, retardando intervenções para preservar a função residual das células beta. Estratégias adjuvantes vêm sendo estudadas para retardar a falência pancreática e a necessidade precoce de insulino terapia. **Relato do caso:** Paciente masculino, 32 anos, apresentou hiperglicemia sintomática, HbA1c de 7,2%, anti-GAD de 2000 UI/mL e peptídeo C de 0,66 ng/mL, compatíveis com LADA. Iniciou-se linagliptina associada à metformina e mudanças no estilo de vida; posteriormente, verapamil e vitamina D foram adicionados como estratégia adjuvante para preservação pancreática. O seguimento clínico-laboratorial durou 19 meses, com monitorização seriada de glicemia e HbA1c. **Discussão:** Observou-se controle glicêmico inicial satisfatório, seguido de queda progressiva da reserva pancreática (peptídeo C reduzido para 0,57 ng/mL) e necessidade de insulina basal após 14 meses. A evolução foi compatível com fenótipo de alta agressividade autoimune, associado a títulos elevados de anti-GAD. A combinação terapêutica baseou-se em potenciais mecanismos imunomoduladores e citoprotetores descritos na literatura. **Conclusão:** O caso reforça a importância do reconhecimento precoce do LADA e sugere que estratégias multimodais podem ser consideradas no manejo, embora seu impacto na preservação da função beta-celular residual permaneça incerto, especialmente em fenótipos de alta agressividade autoimune.

Descritores: Diabetes autoimune latente do adulto; Inibidores da dipeptidil peptidase 4; Verapamil; Vitamina D; Relato de caso.

¹ Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI.

ABSTRACT

Introduction: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a slowly progressive autoimmune form of diabetes, often underdiagnosed as type 2 diabetes, delaying interventions to preserve residual beta-cell function. Adjuvant strategies have been investigated to delay pancreatic failure and the early need for insulin therapy. **Case report:** A 32-year-old male presented with symptomatic hyperglycemia, HbA1c of 7.2%, anti-GAD of 2000 IU/mL, and C-peptide of 0.66 ng/mL, consistent with LADA. Linagliptin combined with metformin and lifestyle changes was initiated; verapamil and vitamin D were later added as an adjuvant strategy for pancreatic preservation. Clinical and laboratory follow-up spanned 19 months, with serial monitoring of blood glucose and HbA1c. **Discussion:** Satisfactory initial glycemic control was observed, followed by progressive decline in pancreatic reserve (C-peptide falling to 0.57 ng/mL) and the need for basal insulin after 14 months. Clinical progression was consistent with a highly aggressive autoimmune phenotype, associated with elevated anti-GAD titers. The therapeutic combination was based on potential immunomodulatory and cytoprotective mechanisms described in the literature. **Conclusion:** This case reinforces the importance of early LADA recognition and suggests multimodal strategies may be considered in its management, although their impact on preserving residual beta-cell function remains uncertain, particularly in highly aggressive autoimmune phenotypes.

Keywords: Latent autoimmune diabetes in adults; Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors; Verapamil; Vitamin D; Case report.

INTRODUÇÃO

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma forma de diabetes imunomediado de progressão lenta, caracterizada pela presença de autoanticorpos e perda gradual da função das células beta, frequentemente confundida com diabetes tipo 2. O peptídeo C auxilia na avaliação da secreção endógena de insulina e no acompanhamento da reserva pancreática, enquanto a identificação precoce da autoimunidade pode orientar o tratamento e o momento da insulinoterapia (1–6).

Estratégias adjuvantes destinadas à preservação da função beta-celular têm sido estudadas, incluindo inibidores da DPP-4, verapamil e vitamina D, com resultados promissores, porém ainda insuficientes para estabelecer seu uso rotineiro no LADA (3,7,13–16). Este relato descreve a evolução clínica e laboratorial de um paciente com LADA submetido à combinação de linagliptina, verapamil e vitamina D, com o objetivo de observar sua influência sobre o controle metabólico e a reserva pancreática. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local (parecer 8.000.672), com TCLE assinado pelo paciente, seguindo as diretrizes CARE (10).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 32 anos, agricultor, procurou atendimento especializado após glicemia de jejum de 157 mg/dL e HbA1c de 7,2%. Apresentava fadiga, sonolência, polidipsia e poliúria, IMC de 25,55 kg/m² e discreta perda ponderal após mudanças alimentares e início de atividade física. Estava em uso de metformina XR 500 mg, dois comprimidos duas vezes ao dia, havia um mês. Relatava antecedente de alteração tireoidiana e duas tias com doença tireoidiana, sem história familiar de diabetes.

A idade, o IMC pouco elevado, a ausência de história familiar de diabetes e a alteração tireoidiana motivaram investigação de diabetes autoimune. Após dois meses, anti-GAD foi de 2000 UI/mL (VR <5 UI/mL) e peptídeo C de 0,66 ng/mL (VR 1,1–4,4 ng/mL), com anti-IA2 e anti-insulina negativos. A ultrassonografia da tireoide mostrou ecotextura heterogênea, com anti-TPO de 1120 UI/mL e função tireoidiana normal, compatível com tireoidite autoimune eutireoidiana.

A metformina isolada foi substituída por linagliptina 2,5 mg/metformina 1000 mg 1x/dia, associada a orientações dietéticas e atividade física. Dois meses depois, acrescentaram-se verapamil 120 mg/dia e vitamina D 3000 UI/dia. O verapamil foi transferido para a noite devido à tontura postural e a vitamina D reduzida para 2000 UI/dia após níveis de 25-hidroxivitamina D atingirem 84,6 ng/mL. A metformina foi posteriormente suspensa pela ausência de evidências de resistência insulínica, mantendo-se a linagliptina.

Houve controle metabólico inicial satisfatório. Aos 14 meses, ocorreu deterioração glicêmica associada à redução do peptídeo C para 0,57 ng/mL, sendo introduzida insulina glargina 16 UI/dia, titulada até 20 UI/dia; o verapamil foi suspenso por intolerância postural. Aos 19 meses, o paciente permanecia em uso de linagliptina, vitamina D e glargina 20 UI/dia. Não ocorreram cetoacidose, internações ou complicações micro e macrovasculares. Foram registrados episódios de hipoglicemia matinal durante a colheita de tabaco, além da tontura relacionada ao verapamil. A evolução terapêutica está apresentada na Figura 1.

DISCUSSÃO

O caso ilustra um LADA com autoimunidade intensa e reserva beta-celular reduzida já ao diagnóstico. O título elevado de anti-GAD, associado ao peptídeo C de 0,66 ng/mL, sugeria maior risco de progressão para insulinopenia. Embora o LADA apresente heterogeneidade clínica, títulos mais elevados de autoanticorpos e menor reserva pancreática estão associados a fenótipo mais próximo do diabetes tipo 1 e maior velocidade de perda funcional (6,8,9,11). A tireoidite autoimune concomitante reforçou o contexto de autoimunidade sistêmica.

A manutenção inicial do controle glicêmico sem insulina permitiu uma janela para tentativa de preservação da função beta-celular. Nesse contexto, foi utilizada a combinação de linagliptina, verapamil e vitamina D. O verapamil foi empregado com base em evidências de redução da TXNIP, proteína relacionada ao estresse celular e à apoptose das células beta. Ensaios em diabetes tipo 1 de início recente demonstraram preservação da função beta-celular com o fármaco, embora com doses superiores às utilizadas neste caso. A dose de 120 mg/dia foi mantida por tolerabilidade, mas causou tontura postural e posteriormente foi suspensa (13).

A linagliptina foi escolhida entre os inibidores da DPP-4 por sua ação sobre a via incretínica e pelo potencial efeito citoprotetor e anti-inflamatório nas ilhotas. Estudos com DPP-4i, inclusive em associação à vitamina D, sugerem possível preservação da secreção de insulina, embora os dados disponíveis sejam predominantemente provenientes de diabetes tipo 1 de início recente, e não

especificamente de LADA (7,14,15). Portanto, o efeito da linagliptina isoladamente ou em combinação não pode ser determinado neste relato.

A vitamina D foi adicionada pelo potencial imunomodulador, incluindo efeitos sobre células T reguladoras e citocinas pró-inflamatórias. Neste caso, a dose foi ajustada de acordo com os níveis séricos, que atingiram 84,6 ng/mL e posteriormente reduziram-se para 51,3 ng/mL. A associação com DPP-4i apresenta resultados experimentais e clínicos iniciais favoráveis, mas ainda não há evidência suficiente para recomendar a vitamina D como terapia modificadora do LADA (3,15,16).

Apesar da estratégia adjuvante, houve progressão para insulinoterapia após 14 meses, acompanhada de queda do peptídeo C para 0,57 ng/mL. Esse desfecho não permite concluir ausência de benefício da intervenção, pois o relato não possui grupo controle e o paciente apresentava marcadores basais de elevada agressividade autoimune. A progressão também é compatível com a história natural de subgrupos de LADA com menor reserva beta-celular e títulos elevados de anti-GAD (6,8,9). A insulinoização foi instituída diante da deterioração glicêmica e da perda funcional, priorizando controle metabólico e segurança.

As principais limitações são o delineamento de caso único e a impossibilidade de atribuir causalidade à combinação terapêutica. Além disso, a dose de verapamil foi inferior à utilizada em ensaios clínicos. Como ponto positivo, destaca-se o acompanhamento longitudinal com avaliação seriada de peptídeo C, anti-GAD e 25-hidroxivitamina D, documentando a evolução de um paciente com LADA em prática clínica real. O caso reforça que o diagnóstico precoce e a avaliação da reserva pancreática são importantes para individualizar o manejo, mas não sustentam, isoladamente, a adoção rotineira dessa combinação como terapia modificadora da doença.

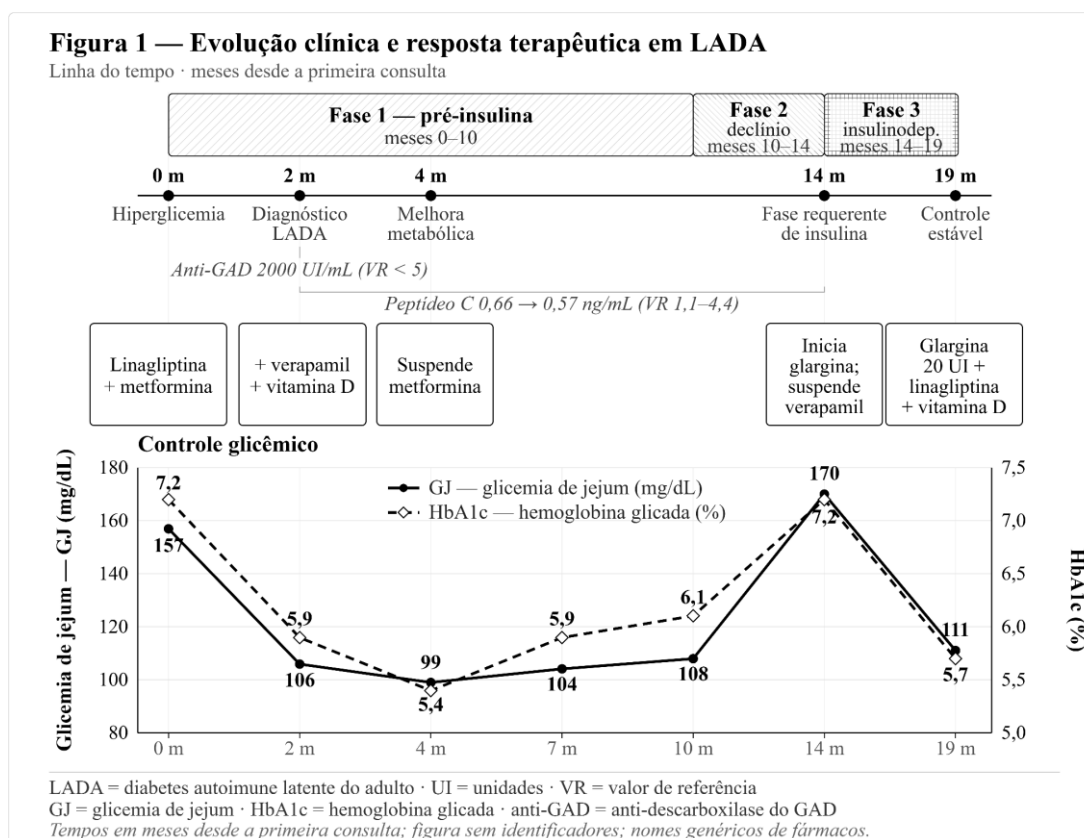
REFERÊNCIAS

1. Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Mori Y, et al. **Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus: Current Knowledge And Future Perspectives.** Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. novembro de 2019;12:2461–77. doi:10.2147/DMSO.S191007.
2. Rajkumar V, Levine SN. Latent Autoimmune Diabetes [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024** [citado 2 de junho de 2026]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557897/>.
3. Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. **Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): From Immunopathogenesis to Immunotherapy.** Front Endocrinol. julho de 2022;13:917169. doi:10.3389/fendo.2022.917169.
4. Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. **A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults.** Cureus. outubro de 2023;15(10):e47915. doi:10.7759/cureus.47915.
5. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. **A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes.** Diabetes Ther. junho de 2017;8(3):475–87. doi:10.1007/s13300-017-0265-4.

6. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. **Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel.** Diabetes. outubro de 2020;69(10):2037–47. doi:10.2337/dbi20-0017.
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. agosto de 2022;13:959011. doi:10.3389/fendo.2022.959011.
8. Kosheleva L, Koshelev D, Lagunas-Rangel FA, Levit S, Rabinovitch A, Schiöth HB. **Disease-modifying pharmacological treatments of type 1 diabetes: Molecular mechanisms, target checkpoints, and possible combinatorial treatments.** Pharmacol Res. janeiro de 2025;77(2):100044. doi:10.1016/j.pharmr.2025.100044.
9. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. **Latent Autoimmune Diabetes of Adults (LADA) Is Likely to Represent a Mixed Population of Autoimmune (Type 1) and Nonautoimmune (Type 2) Diabetes.** Diabetes Care. junho de 2021;44(6):1243–51. doi:10.2337/dc20-2834.
10. Sia HK, Tu ST, Liao PY, Lin KH, Kor CT, Yeh LL. **A convenient diagnostic tool for discriminating adult-onset glutamic acid decarboxylase antibody-positive autoimmune diabetes from type 2 diabetes: a retrospective study.** PeerJ. fevereiro de 2020;8:e8610. doi:10.7717/peerj.8610.
11. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. **CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document.** J Clin Epidemiol. setembro de 2017;89:218–35. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
12. Buzzetti R, Maddaloni E, Gaglia J, Leslie RD, Wong FS, Boehm BO. **Adult-onset autoimmune diabetes.** Nat Rev Dis Primer. setembro de 2022;8(1):63. doi:10.1038/s41572-022-00390-6.
13. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. **Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy.** J Endocrinol Invest. abril de 2023;46(4):643–65. doi:10.1007/s40618-022-01994-1.
14. Tatovic D, Narendran P, Dayan CM. **A perspective on treating type 1 diabetes mellitus before insulin is needed.** Nat Rev Endocrinol. junho de 2023;19(6):361–70. doi:10.1038/s41574-023-00816-5.
15. Ovalle F, Grimes T, Xu G, Patel AJ, Grayson TB, Thielen LA, et al. **Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes.** Nat Med. agosto de 2018;24(8):1108–12. doi:10.1038/s41591-018-0089-4.
16. Yan X, Li X, Liu B, Huang J, Xiang Y, Hu Y, et al. **Combination therapy with saxagliptin and vitamin D for the preservation of β -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial.** Signal Transduct Target Ther. abril de 2023;8(1):158. doi:10.1038/s41392-023-01369-9.

17. Pinheiro MM, Pinheiro FMM, de Arruda MM, Beato GM, Verde GACL, Bianchini G, et al. **Association between sitagliptin plus vitamin D3 (VIDPP-4i) use and clinical remission in patients with new-onset type 1 diabetes: a retrospective case-control study.** Arch Endocrinol Metab. maio de 2023;67(5):e000652. doi:10.20945/2359-3997000000652.
18. Mourelatou NG, Kounatidis D, Jude EB, Rebelos E. **Vitamin D Supplementation as a Therapeutic Strategy in Autoimmune Diabetes: Insights and Implications for LADA Management.** Nutrients. novembro de 2024;16(23):4072. doi:10.3390/nu16234072.
19. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. **An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes.** N Engl J Med. agosto de 2019;381(7):603–13. doi:10.1056/NEJMoa1902226.

FIGURAS



Fonte: elaborada pelos autores