

Diabetes tipo 2 com tendência à cetose: relato de caso

Type 2 diabetes with ketosis tendency: case report

Kalina Pessoa Daniel de Sousa^{1/+}, Bruna Sobral Ferraz de Moura Maniçoba¹, Thaís Pessoa Lins¹, Abílio Costa e Silva¹, Lucio Vilar²

¹Acadêmico da Faculdade de Medicina de Olinda - FMO, MD, PhD. Serviço de endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Centro de Pesquisas Endocrinológicas de Pernambuco e Professor da FMO

RESUMO: Nos Estados Unidos, nos últimos anos, tem sido descrito número crescente de casos de Diabetes tipo 2 com tendência à cetose. No Brasil, trata-se de condição ainda rara e sua exata prevalência é ainda desconhecida. Os pacientes, usualmente, abrem o quadro com cetoacidose diabética sem fator desencadeante perceptível e dentro de algumas semanas é possível a suspensão da terapia insulínica e um adequado controle glicêmico apenas com drogas orais ou mesmo somente dietoterapia. Os anticorpos contra antígenos da célula beta são negativos e a maioria dos pacientes são homens negros ou hispânicos obesos com forte história familiar de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2TC). No artigo, é relatado caso de DM2TC em homem de 31 anos, no qual foi possível a suspensão da terapia insulínica três meses após o episódio da cetoacidose diabética (CAD), com manutenção da metformina. Dezoito meses após a CAD, o paciente se mantinha bem controlado apenas com dietoterapia (glicemia de jejum de 102 mg/dL e HbA1c de 5,7%).

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*. Diabetes *Flatbush*. Diabetes *mellitus* com tendência à cetose. Cetoacidose diabética

ABSTRACT : *In the United States, in recent years, a growing number of cases of ketosis-prone type 2 diabetes (KPTD) have been reported. In Brazil, this is still a rare condition and its exact prevalence is still unknown. The typical initial presentation is diabetic ketoacidosis (DKA) without apparent triggering factor but a within a few weeks or few months it is possible to withdraw insulin therapy and to maintain an adequate glycemic control only with oral drugs or even with diet therapy. Antibodies against beta cell antigens are negative and most patients are obese Afro-american or Hispanic men with a strong family history of type 2 diabetes mellitus. In the article, it was reported a case of KPTD in a 31-year-old man, in whom it was possible to discontinue insulin therapy 3 months after the DKA episode, with maintenance of metformin. Eighteen months after DKA, the patient remained well controlled with diet only (fasting glucose of 102 mg/dL and HbA1c of 5.7%).*

Keywords: Diabetes *mellitus*. Diabetes *Flatbush*. Diabetes *mellitus* com tendência à Ketosis-prone type 2 diabetes. diabetic ketoacidosis

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é a complicação metabólica aguda mais característica do Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 1, do qual, muitas vezes, representa manifestação inicial¹. Tipicamente, é pouco frequente nos casos de DM tipo 2^{1,2}.

Em alguns países, sobretudo nos Estados Unidos, nos últimos anos, tem sido descrito,

com frequência crescente, um subgrupo de pacientes, na maioria negros ou hispânicos e obesos, que apresentam CAD como manifestação inicial do DM, sem aparente fator precipitante, mas evoluem de modo atípico, e, dentro de poucos meses, a insulino-terapia pode ser frequentemente interrompida, e os pacientes, tratados com hipoglicemiantes orais ou, eventualmente, apenas com dieta³⁻⁶. Essa variante do diabetes *mellitus* tipo 2 foi inicialmente

⁺Correspondência do autor: kalina_pessoa@hotmail.com

denominada de diabetes *Flatbush*, em referência a uma comunidade do Brooklyn em Nova York onde os primeiros casos foram relatados⁵⁻¹⁰. Outras denominações propostas foram diabetes atípico, diabetes tipo 1 1/2 e, mais recentemente, diabetes tipo 2 com tendência à cetose (DM2TC)^{2,6}.

Ainda faltam dados na literatura sobre a prevalência do DM2TC no Brasil², o que reforça a importância do relato deste caso.

RELATO DE CASO

JSF, 31 anos, gênero masculino, branco, com sobrepeso (índice de massa corporal [IMC]: 28,6 kg/m²), mas sem história prévia de DM. Em serviço de emergência, se apresentou com quadro de desorientação, queda do nível de consciência, dispnéia e taquicardia. Segundo os familiares, não usava qualquer medicação e, nos últimos três a quatro dias, vinha se apresentando com poliúria e polidipsia. Ao ser atendido, o paciente se mostrava torporoso, desidratado (++)/4+), afebril, com hálito cetônico, níveis pressóricos arteriais: 120 x 80 mmHg, frequência cardíaca: 112 batimentos/minuto (BPM), frequência respiratória: 28 incursões respiratórias/ minuto (IRPM), ritmo cardíaco regular, murmúrios vesiculares universalmente audíveis, abdome sem alterações visíveis. À palpação abdominal, havia dor difusa, sem sinais de irritação peritoneal. Os exames laboratoriais iniciais revelaram acidose metabólica à gasometria arterial (pH de 7,0), cetonúria e hiperglicemia (430 mg/dL). No hemograma, havia leucocitose (18.000 leucócitos) com desvio à esquerda (8% de bastonetes) e ultrassonografia abdominal sem

anormalidades. Foi estabelecido o diagnóstico de cetoacidose diabética (CAD), sem aparente fator desencadeante. O tratamento padrão da CAD foi instituído, com hidratação venosa (infusão de solução fisiológica a 0,9%), reposição de potássio e insulino terapia (inicialmente infusão intravenosa contínua de insulina regular, seguida de injeções subcutâneas intermitentes). Houve resposta satisfatória ao tratamento, com rápida resolução da CAD. O paciente recebeu alta hospitalar uma semana, após, com prescrição de esquema *basal-bolus* com insulina glargina U-300 (30 unidades pela manhã) e insulina asparte pré-prandial. Ele foi também devidamente orientado quanto à dieta e à necessidade de procurar um endocrinologista.

A despeito de ter permanecido com eventuais picos hiperglicêmicos nos 15 dias posteriores à alta hospitalar, o paciente passou a apresentar hipoglicemias frequentes, o que motivou redução progressiva da dose de insulina. Foi realizada dosagem de peptídeo C após estímulo com um miligrama de glucagon e pesquisa dos auto anticorpos anti-GAD e anti-IA2. O primeiro exame revelou preservação da função pancreática (peptídeo C de 5,5 ng/mL). As dosagens dos auto anticorpos foram negativas. Também foi realizada tipagem HLA classe II DRB1/DQB1 no DNA genômico pela técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction* – Reação em cadeia da polimerase), a qual foi sugestiva de DRB1*03/DRB1*13. Após 3 meses do episódio de CAD, a metformina foi introduzida e insulina asparte suspensa. O IMC do paciente era de 25,7 kg/m² e os exames revelaram glicemia de jejum de 78 mg/dL e HbA1c estava em 6,4%. Assim, foi também

possível a retirada da insulina glargina. Em julho de 2017, foi retirada a metformina e o paciente mantido apenas com a dietoterapia e atividade física. Desde então, o paciente tem permanecido com adequado controle glicêmico e lipídico. Os últimos exames (junho de 2018) revelaram glicemia de jejum de 102 mg/dL e HbA1c de 5,7%.

COMENTÁRIOS

O diabetes tipo 2 com tendência à cetose (DM2TC) atualmente é considerada um subgrupo do “diabetes com tendência à cetose”, que engloba um grupo heterogêneo de pacientes, classificados pelo sistema A β conforme a presença ou não de autoanticorpos (A), especialmente anti-GAD65 e anti-IA2 (A+ ou A-, respectivamente), e a reserva funcional das células beta pancreáticas (β), avaliada pela dosagem de peptídeo C em jejum e após estímulo com 1 mg de glucagon ($\beta+$ ou $\beta-$)^{5,6}. Tal avaliação deve ser feita idealmente após 1 a 3 semanas da resolução da CAD^{5,6}. Os portadores de DM2TC pertencem ao subgrupo A- $\beta+$, caracterizado por ausência de auto anticorpos e presença de função das células beta (peptídeo C em jejum \geq 1 ng/ml ou pico após estímulo com glucagon \geq 1,5 ng/ml) (5,6)^{3,4}. Antígenos HLA classe II DRB1*03 e/ou DRB1*04 estão presentes em até 63% dos casos⁷, como observado no paciente relatado. Os pacientes com DM2TC geralmente são obesos, com idade média de 40 anos (variação, 33 a 53), sendo a

maioria negros ou hispânicos, mas sua incidência tem crescido em todas as etnias³⁻⁶. Estima-se que, nos EUA, o DM2TC responda por 20 a 50% dos casos em negros e hispânicos, e cerca de 10% em brancos e asiáticos⁴⁻⁶. É mais comum no sexo masculino, em proporção que varia de 2:1 a 8:1 na literatura^{4,5}. No Brasil, ainda não há dados publicados sobre as características clínico-epidemiológicas da doença².

A fisiopatologia do DM2TC ainda não está bem esclarecida, mas é provável que tenha participação importante da glicotoxicidade, enquanto o papel da lipotoxicidade permanece controverso^{2,6}.

Embora alguns pacientes consigam a médio ou longo prazo permanecer bem controlados apenas com dieta, recidiva da hiperglicemia parece ser maior nessa situação do que nos pacientes que são mantidos com hipoglicemiantes orais⁶.

Este caso ilustra uma variante do DM tipo 2 que tem sido diagnosticada com frequência crescente em alguns países, embora ainda seja aparentemente rara no Brasil. O reconhecimento é importante porque apresentação inicial com cetoadidose diabética sugere o diagnóstico de DM tipo 1, uma condição que requer terapia insulínica como tratamento por toda a vida. Já os pacientes com diabetes tipo 2, com tendência à cetose, podem se manter bem controlados apenas com drogas orais por vários anos após um período variável de semanas a meses de dependência a insulina.

REFERÊNCIAS

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1335-43.
2. Greene J. Dividing diabetes by cluster instead of types. *Manag Care*. 2018; 27(6):29-30.
3. Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes – a new subgroup of patients with atypical Type 1 and Type 2 Diabetes ? *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88:5087-9.
4. Concha LL, Durruty PA, García de los Ríos MA. Diabetes mellitus tipo 2 con tendencia a la cetosis. Caso clínico. *Rev Med Chile*. 2015; 143:1215-8.
5. Colloby M. Ketosis-prone diabetes: Identification and management. *J Diabetes Nurs*. 2014; 18: 352-60.
6. Smiley D, Chandra P, Umpierrez G. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis prone type 2 diabetes mellitus. *Diabet Manag*. 2011; 1:589-600.
7. Nalini R, Gaur Lk, Maldonado M *et al*. HLA class II alleles specify phenotypes of ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1195-200.
8. Jha S, Waghdhare S, Siddiqui S, Srivastava K, Bhargava A. First identification of Indian origin. *Diabetes Care*. 2015; 38 (10):e164-5. doi: 10.2337/dc15-1209.
9. Wang X, Tan H. Male predominance in ketosis-prone diabetes mellitus. *Biomed Rep*. 2015; 3(4):439-442
10. Howarth D. Ketoacidosis in a patients with type 2 diabetes-*flatbush*. *Aust Farm Physician*. 2015; 55(1-2):53-4.