

# DIABETES TIPO 2 COM TENDÊNCIA À CETOSE: RELATO DE CASO

TYPE 2 DIABETES WITH KETOSIS TENDENCY: A CASE REPORT

Kalina Pessoa Daniel de Sousa<sup>1</sup>, Bruna Sobral Ferraz de Moura Maniçoba<sup>1</sup>, Thaís Pessoa Lins<sup>1</sup>, Abílio Costa e Silva<sup>1</sup>, Lucio Vilar<sup>2</sup>

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

## RESUMO

Nos Estados Unidos, nos últimos anos, tem sido descrito um número crescente de casos de Diabetes Mellitus tipo 2 com tendência à cetose. No Brasil, trata-se de condição ainda rara, e sua prevalência exata ainda é desconhecida. Os pacientes, em geral, abrem o quadro com cetoacidose diabética sem fator desencadeante perceptível e, dentro de algumas semanas, é possível a suspensão da terapia insulínica e um controle glicêmico adequado 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. No artigo, é relatado o caso de Diabetes Mellitus tipo 2 com tendência à cetose em um homem de 31 anos, no qual foi possível a suspensão da terapia insulínica três meses após o episódio da cetoacidose diabética, com manutenção da metformina. Dezoito meses após a cetoacidose diabética, 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 inicial<sup>1</sup>. Tipicamente, é pouco frequente nos casos de DM tipo 2<sup>1,2</sup>.

Tem sido descrito em alguns países, sobretudo nos Estados Unidos, um subgrupo de pacientes (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 insulinoterapia pode ser frequentemente interrompida, e os pacientes, tratados com hipoglicemiantes orais ou, eventualmente, apenas com dieta<sup>3-6</sup>. Essa variante do DM tipo 2 foi inicialmente denominada “diabetes *Flatbush*”, em referência à comunidade do Brooklyn, em Nova York, onde os primeiros casos foram relatados<sup>5-10</sup>. Outras denominações propostas foram “diabetes atípico”, “diabetes tipo 1 ½” e, mais recentemente, “diabetes tipo 2 com tendência à cetose” (DM2TC)<sup>2,6</sup>.

Ainda faltam dados na literatura sobre a preva-

lência do DM2TC no Brasil<sup>2</sup>, o que reforça a importância do relato deste caso.

## RELATO DE CASO

JSF, 31 anos, sexo masculino, branco, com sobrepeso (IMC: 28,6 kg/m<sup>2</sup>), mas sem história prévia de DM. Em serviço de emergência, apresentou-se com quadro de desorientação, queda do nível de consciência, dispneia 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 de 120 x 80 mmHg, frequência cardíaca de 112 bpm, frequência respiratória de 28 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 a ultrasonografia abdominal resultou sem anormalidades. Foi estabelecido o diagnóstico de CAD sem fator desencadeante aparente. O tratamento padrão para a 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 após uma semana, com prescrição de esquema basal-bolus com insulina glargina U-300 (30 unidades pela manhã) e insulina asparte pré-prandial. Ele também foi 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 autoanticorpos anti-GAD e anti-IA2. O primeiro exame revelou preservação da função pancreática (peptídeo C de 5,5 ng/mL). As dosagens dos autoanticorpos foram negativas. Também foi realizada tipagem HLA classe II DRB1/DQB1

no DNA genômico pela técnica de PCR, a qual foi sugestiva de DRB1\*03/DRB1\*13. Após 3 meses do episódio de CAD, a metformina foi introduzida, e a insulina asparte, suspensa. O IMC do paciente era de 25,7 kg/m<sup>2</sup>, e os exames revelaram glicemia de jejum de 78 mg/dL e HbA1c em 6,4%. Assim, também foi possível a retirada da insulina glargina. Em julho de 2017, a metformina foi retirada, 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 DM2TC atualmente é considerado um subgrupo do “diabetes com tendência à cetose”, que engloba um grupo heterogêneo de pacientes, classificados pelo sistema A $\beta$  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 ( $\beta$ ), avaliada pela dosagem de peptídeo C em jejum e após estímulo com 1 mg de glucagon ( $\beta$ + ou  $\beta$ -)<sup>5,6</sup>. Tal avaliação deve ser feita idealmente após 1 a 3 semanas da resolução da CAD<sup>5,6</sup>. Os portadores de DM2TC pertencem ao subgrupo A- $\beta$ +, caracterizado por ausência de autoanticorpos 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)<sup>3,4</sup>. Antígenos HLA classe II DRB1\*03 e/ou DRB1\*04 estão presentes em até 63% dos casos<sup>7</sup>, como observado no paciente relatado. Os pacientes com DM2TC em geral são obesos, com idade média de 40 anos (variação de 33 a 53), sendo a maioria negros ou hispânicos, mas sua incidência tem crescido em todas as etnias<sup>3-6</sup>. 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 asiáticos<sup>4,6</sup>. É mais comum no sexo masculino, em proporção que, na literatura, varia de 2:1 a 8:14,5. No Brasil, ainda não há dados publicados sobre as características clínico-epidemiológicas da doença<sup>2</sup>.

A fisiopatologia do DM2TC ainda não está bem esclarecida, mas é provável que envolva uma participação importante da glicotoxicidade, enquanto o papel da lipotoxicidade permanece controverso<sup>2,6</sup>.

Embora alguns pacientes consigam, a médio ou longo prazo, permanecer bem controlados ape-

nas com dieta, a recidiva da hiperglicemia parece ser maior nessa situação do que nos pacientes mantidos com hipoglicemiantes orais<sup>6</sup>.

Este caso ilustra essa 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 a apresentação inicial com cetoacidose diabética sugere o diagnóstico de DM tipo 1, uma condição que requer terapia insulínica como tratamento por toda a vida. Já os pacientes com DM2TC, 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.