

Auto-anticorpos da Diabetes em Indivíduos Classificados com DM 2: Evolução para Insulinoterapia

B. Abreu¹, F. Velosa¹, F. Grade¹, H. Sardinha¹, M. Portugal¹, V. Mendes¹, J. Raposo²

Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal

1- Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

2- Professor Doutor do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal.

Resumo

Introdução: A autoimunidade apesar de característica da Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1), também pode estar presente em indivíduos inicialmente classificados com o diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). Uma percentagem de pessoas com o diagnóstico de DM 2 encontra-se assim mal classificada, pertencendo estes indivíduos a uma forma de progressão lenta de DM 1 com fenótipo em adultos indistinguível da DM 2 – *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA).

Objectivos: Avaliar a necessidade de insulinoterapia em pessoas com diagnóstico de DM 2 que apresentam anticorpos anti-células β pancreáticas e anti-insulina.

Metodologia: Foi realizado um estudo analítico de caso-controlo cuja população-alvo foram pessoas com diagnóstico de DM 2, com idades compreendidas entre os 30 e os 59 anos, seguidas na Associação Protectora de Diabéticos de Portugal (APDP). Retirou-se uma amostra de 34 casos com anticorpos anti-célula β e anti-insulina – anti-GAD (*anti glutamic acid decarboxylase*), IAA (*insulin autoantibodies*), IA2 (*islet autoantibodies*) e ICA (*islet cell antibody*) – e uma amostra de 68 controlos sem auto-anticorpos. Os dois grupos foram emparelhados consoante a idade, género, valores de HbA1c, valores de IMC e tempo de evolução da doença. A informação foi recolhida da base de dados da APDP. Os procedimentos estatísticos utilizados foram as medidas descritivas, as tabelas de frequência e a análise de correspondência múltipla.

Resultados: Após a análise dos dados recolhidos, verificou-se que o anticorpo mais frequente é o anti-GAD (85,3%) e que a progressão para insulinoterapia, nos casos, ocorreu em 23 de 34 pessoas (67,6%), e nos controlos em 22 de 68 pessoas (32,4%).

Discussão/Conclusão: A maioria dos indivíduos com auto-anticorpos evoluiu para insulinoterapia num período de tempo de 5 a 8 anos. Deste modo, a presença de auto-anticorpos determina o início precoce de insulinoterapia, podendo ser considerado como indicador de falência de células β pancreáticas.

Abstract

Background: Although being characteristic of type 1 Diabetes (DM1), autoimmunity can also be found in individuals initially classified with the diagnosis of type 2 Diabetes (DM2). A proportion of type 2 diabetes diagnosed patients, are therefore misdiagnosed, belonging these patients to a slow form of progression of DM1, with similar phenotype to DM2 – “Latent Autoimmune Diabetes of the Adult” (LADA).

Aims: To investigate the need for insulin therapy in clinically diagnosed type 2 diabetes patients presenting islet cell and insulin autoantibodies.

Methods: A case-control study was carried out comprising a target population of patients diagnosed with type 2 diabetes aged between 30 and 59 years followed at the “Associação Protectora de Diabéticos de Portugal” (APDP) for their disease. From the studied population 34 cases were extracted, positive for at least one islet cell or insulin antibody – anti-GAD (anti glutamic acid decarboxylase), IAA (insulin autoantibodies), IA2 (islet autoantibodies) and ICA (islet cell antibody) and 68 controls were selected, negative for islet cell antibodies. Samples were matched on age, gender, HbA1c value, BMI value and time since diagnosis. Data was collected from the APDP database. The statistic analysis carried out comprised descriptive measures, frequency tables and multivariate matching analysis.

Results: After analyzing the collected data, the most prevalent antibody in the studied population was anti-GAD (85,3%) and the progression to insulin therapy occurred in 67,6% (23/34) of the case population and in 32,4% (22/68) of the control population.

Discussion/Conclusion: The majority of people positive for autoantibodies evolved to insulin therapy within a period of 5-8 years. The presence of autoantibodies determines the early onset of insulin therapy and may be considered as an indicator of β -cell failure.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) caracteriza-se pela existência de hiperglicemia crónica resultante do défice de insulina (por deterioração progressiva das células β pancreáticas), e/ou diminuição da sua ação (por aumento da resistência) ^(1,2). Em 2011 a prevalência mundial da DM era estimada em cerca de 5% da população, sendo a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) responsável por mais de 90% dos casos. Prevê-se que até 2030 haja um aumento de aproximadamente 50,7% associado ao crescimen-

to e envelhecimento da população e às mudanças do estilo de vida relacionadas com a urbanização mundial crescente ⁽³⁾. Em Portugal a prevalência em 2010 era de 12,4% da população, com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos ⁽⁴⁾.

A destruição autoimune das células β pancreáticas é tida como o fator mais importante para a deterioração progressiva destas células. Apesar de característica da Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1), a autoimunidade mediada por anticorpos, nomeadamente *anti glutamic acid decarboxylase* (anti-GAD), *islet cell antibody* (ICA), *islet autoantibodies* (IA2) e *insulin autoantibodies* (IAA), também pode estar presente em indivíduos diagnosticados com DM 2 ⁽⁵⁾. Alguns estudos demonstram que até 12% ⁽⁶⁾ dos indivíduos com DM 2 se encontram mal classificados, pertencendo a uma forma de progressão

Correspondência:

B. Abreu

E-mail: turma8sp@gmail.com

lenta da DM 1, com fenótipo em adultos, indistinguível da DM 2 (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* – LADA) ⁽⁷⁾. Três critérios são atualmente recomendados para o seu diagnóstico: início na idade adulta (com intervalo de idades entre os 30 e 45 anos); presença de pelo menos um auto-anticorpo da diabetes circulante e ausência de terapêutica com insulina nos 6 a 12 meses subsequentes ao diagnóstico ^(6,8).

À semelhança da DM 2, as pessoas com LADA também podem apresentar resistência à insulina – determinada pelo *Homeostasis model of assessment - Insulin Resistance* (método de HOMA_{IR}) ⁽⁹⁾ – embora esta resistência ocorra com menor frequência, o que se relaciona com um IMC mais baixo e uma menor incidência de Síndrome Metabólico verificado nestes indivíduos. Indivíduos com LADA são também descritos como tendo valores de tensão arterial inferiores aos indivíduos com DM 2 ^(10,11).

A maioria dos indivíduos com anticorpos anti-células β e anti-insulina requer dentro de 6 a 8 anos terapêutica com insulina, o que indica que a autoimunidade poderá prever a probabilidade de insulino-terapia ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Dada a escassez de dados que suportam esta potencial associação, considera-se pertinente verificar a relação entre a presença de auto-anticorpos da diabetes e a necessidade de insulino-terapia em pessoas diagnosticadas com DM 2. Neste contexto torna-se relevante determinar quais os anticorpos mais frequentes e a relação entre a presença destes e o tempo de evolução para a insulino-terapia.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo analítico de caso-controlo cuja população alvo foram as pessoas com diagnóstico de DM2, seguidos na APDP.

Desta população, foram seleccionados 34 casos com pelo menos um anticorpo anti-célula β ou anti-insulina – anti-GAD, IAA, IA2 e ICA – com idades entre os 30 e os 59 anos à data da análise dos anticorpos. Foram excluídos as pessoas com presença de outras endocrinopatias e outras doenças auto-imunes, realização de corticoterapia, insulino-terapia na altura da avaliação analítica e IMC $\geq$ 35.

Foram seleccionados 68 controlos sem anticorpos anti-células β , respeitando os mesmos critérios de exclusão.

Os dois grupos (casos e controlos) foram emparelhados consoante o sexo, a idade (variação de 2 anos); o valor de HbA1c (variação de 0,5%); IMC (variação de 1 kg/m²); e tempo de evolução da doença (2 anos).

As variáveis analíticas foram os anticorpos anti-células β ; a terapêutica com anti-diabéticos orais (ADO); os intervalos de HbA1c (< 7%; 7 a 8,5%; >8,5%); LDL (<100 mg/dl e $\geq$ 100 mg/dl); triglicéridos (<150 mg/dl e $\geq$ 150 mg/dl); IMC (<25 kg/m² e $\geq$ 25 kg/m²); TAS/TAD, <130/80 mmHg; $\geq$ 130/80mmHg (definiu-se este valor porque a Tensão Arterial desejável para pessoas com diabetes é in-

ferior a 130/80mmHg) ⁽¹⁵⁾; tempo de evolução da doença até ao início de insulino-terapia (1 a 4, 5 a 8, 9 a 12, 13 a 20 anos) e idade (30 a 44 anos, 45 a 59 anos).

A insulino-resistência foi estimada a partir do método de HOMA_{IR}. Este índice é definido através dos valores de insulina e glicémia em jejum sendo considerado o *cut-off* de 2,7 para definir a presença ou não de resistência à insulina ⁽¹⁶⁾. Avaliamos a contribuição dos anticorpos, idade, intervalos de IMC e intervalos de HbA1c para o início da terapêutica com insulina.

A informação foi recolhida da base de dados da Associação de Proteção dos Diabéticos de Portugal (APDP), após o parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde desta associação.

Análise Estatística

Os dados foram estruturados no programa *Microsoft Excel*® 2007 e analisados no EPI INFO® 3.5.2. Os procedimentos estatísticos utilizados foram as medidas descritivas, as tabelas de frequência e a análise de correspondência múltipla.

Para verificarmos se existiam diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, foi usado o teste “t” de Student, sendo realizado no programa SPSS 20®. O nível de confiança adotado foi de 95% e foram considerados estatisticamente significativos os resultados com o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização da Amostra

Do grupo total de 102 indivíduos, 34 casos e 68 controlos, foram analisadas as variáveis independentes apresentadas no Quadro I.

Após esta análise, verificou-se que os dois grupos – casos e controlos – apresentam valores médios de IMC $\geq$ 25 e valores de tensão arterial superiores ao normal (TA 142,5/85,3 e 140,6/86,5 respetivamente) bem como níveis elevados de LDL. Não foram encontradas diferenças significativas ($p > 0,05$) entre as médias das variáveis de emparelhamento nos dois grupos (Quadro I).

Quadro I - Variáveis independentes analisadas (médias e frequências).

	Casos (n=34)	Controlos (n=68)	Valor p***
Sexo (masculino:feminino)*	23 (67,6%):11 (32,4%)	46 (67,6%):22 (32,4%)	–
Idade**	50,6 $\pm$ 6,4	50,8 $\pm$ 6,2	0,876
IMC**	27,6 $\pm$ 2,8	27,5 $\pm$ 2,7	0,837
TAS**	142,5 $\pm$ 23,4	140,6 $\pm$ 19,2	–
TAD**	85,3 $\pm$ 14,6	86,5 $\pm$ 11,5	–
Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dL*	16 (47,1%)	33 (48,5%)	–
LDL $\geq$ 100 mg/dL*	33 (97,1%)	61 (89,7%)	–
HbA1c**	9,3 $\pm$ 1,8	9,3 $\pm$ 1,8	0,994
HOMA_{IR}**	5,4 $\pm$ 5	6,9 $\pm$ 6,8	–
T evolução doença****	10,47 $\pm$ 3,48	10,414 $\pm$ 3,47	0,981

* Frequências; ** Médias $\pm$ desvio padrão; *** Valor de p calculado pelo teste “t” de Student, sendo o nível de confiança adotado de 95% e considerados estatisticamente significativos os resultados com o valor de $p < 0,05$; **** Tempo de evolução da doença até à data da realização do estudo.

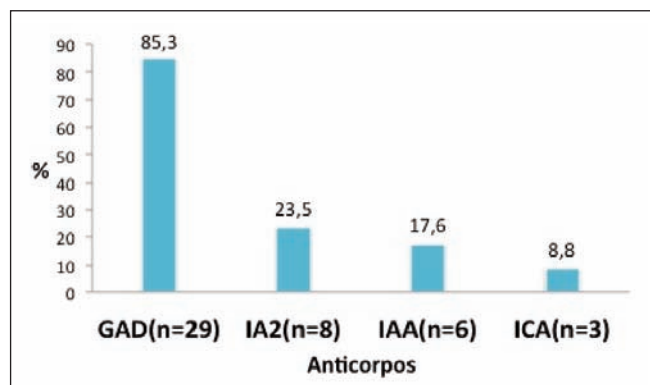


Figura I - Frequência do tipo de anticorpos anti-células β .

A magnitude das diferenças entre as médias revelou-se muito pequena com um $\epsilon^2=2,4 \times 10^{-4}$ para a idade, um $\epsilon^2= 4 \times 10^{-4}$ para o IMC, um $\epsilon^2= 6 \times 10^{-7}$ para a HbA1c e um $\epsilon^2=6.5 \times 10^{-5}$ para o tempo de evolução da doença.

Análise de Anticorpos

A Figura I ilustra a frequência do tipo de anticorpos anti-células β e anti-insulina analisados no grupo de casos, encontrando-se o anticorpo GAD em 85,3%.

Das pessoas que apresentam auto-anticorpos, 73,5% tinham apenas um anticorpo, 17,6% dois anticorpos e 8,8% três anticorpos positivos.

Progressão para Insulinoterapia

Relativamente ao início de insulinoterapia, verificou-se que 67,6% dos casos e 32,4% dos controlos necessitou desta terapêutica. Dos 67,6% dos casos que iniciaram insulinoterapia, 26,4% fizeram-no dentro de 5 a 8 anos após a data do diagnóstico (Quadro II).

Quanto ao tempo de evolução para insulinoterapia, verificou-se que a média no grupo dos casos foi 7,1 e nos controlos 8,2. Cerca de 44% dos casos evoluiu para esta terapêutica num período inferior ou igual a 8 anos, comparativamente com 17,6% dos controlos (Quadro III).

Quadro II - Necessidade de insulinoterapia nos casos e nos controlos e tempo de evolução até à mesma desde a data de diagnóstico.

	Casos (n=34)	Controlos (n=68)	OR	Valor de p
Insulinoterapia*	23 (67,6%)	22 (32,4%)	4,37 ^a	0,5
Intervalos de tempo até insulinoterapia* (anos)				
• 1 a 4	6 (17,6%)	5 (7,3%)		
• 5 a 8	9 (26,4%)	7 (10,35%)		
• 9 a 12	6 (17,7%)	7 (10,35%)		
• 13 a 20	2 (5,9%)	3 (4,4%)		

* Frequências

OR=Odds Ratio

a) IC 95%: 1,81 – 10,54

Quadro III - Tempo de evolução para insulinoterapia.

	Casos (n=34)	Controlos (n=68)	OR	Valor de p
Tempo de evolução para insulinoterapia desde o diagnóstico (anos)				
• ≤ 8	15(44,1%)*	12(17,6%)*	3,7 ^a	0,001***
• > 8	19(55,9%)*	56(82,4%)*	—	—

* Médias $\pm$ desvio padrão; ** Frequências; *** Calculado pelo teste Qui-quadrado

OR=Odds Ratio

a) IC 95%: 1,468-9,248

Considerando o Odds Ratio relativamente ao tempo de evolução para insulinoterapia, verificou-se que a probabilidade de ocorrer insulinoterapia nos primeiros 8 anos, nos casos é ≈ 4 vezes superior em relação aos controlos (valor de $p=0,001$) (Quadro III).

Fatores Relacionados com o Início de Insulinoterapia

Foi realizada a relação entre o número de anticorpos presentes no grupo de casos e o tempo de evolução até insulinoterapia após a data de diagnóstico e verificou-se que 43,7% das pessoas com apenas um anticorpo evoluíram para esta terapêutica dentro de 5 a 8 anos, e das pessoas com dois anticorpos positivos, 83,3% evoluíram para a terapêutica com insulina no intervalo de tempo de 1 a 4 anos (Quadro IV).

Quando comparado cada anticorpo isoladamente com o tempo de evolução para insulinoterapia, obteve-se que 69% dos indivíduos com anti-GAD evoluíram para insulinoterapia. No entanto, apenas os casos com IA2 revelaram relação significativamente estatística (valor de $p = 0,035$) com o tempo de evolução para insulinoterapia. Das pessoas com IA2 positivo que iniciaram terapêutica com insulina (Figuras 1 e 2), 71,4% evoluíram para esta dentro de 1 a 4 anos após a data de diagnóstico (Quadro V).

Quando avaliada a contribuição da idade e dos valores de IMC e HbA1c para o início da terapêutica com insulina, verificou-se que não existia relação estatisticamente significativa com o início desta terapêutica.

Em relação à terapêutica com Anti-diabéticos Oraís (ADO), verificou-se que a maioria dos casos fazia um ADO (41,2%:14), e os controlos dois ADO (39,7%:27).

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Como verificado, indivíduos com anticorpos iniciaram insulinoterapia em maior frequência e mais precocemente (7,1 anos) do que os controlos (8,2 anos). Dos casos, salienta-se que indivíduos com dois anticorpos evoluíram mais rapidamente para insulinoterapia comparativamente aos que apresentaram apenas um, o que significa que a presença de dois anticorpos prediz uma deterioração precoce da célula β . No presente estudo, 85,3% dos casos eram GAD positivo e destes 69% evoluíram para insulinoterapia. Os resultados ob-

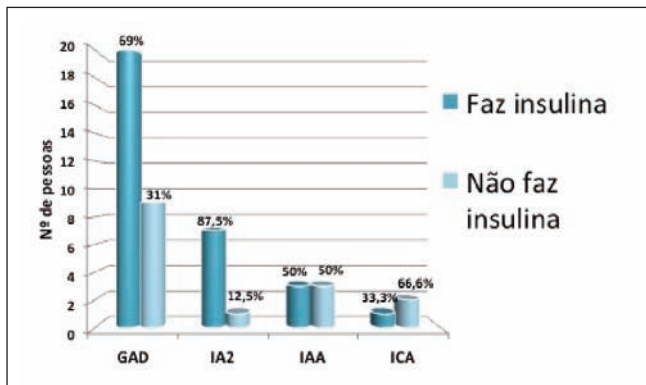


Figura 2 - Relação dos anticorpos com o início de insulinoterapia.

Quadro IV - Tempo de evolução (anos) até à insulinoterapia consoante o número de anticorpos presentes.

Nº Anticorpos	Intervalos de tempo até insulinoterapia			
	1-4	5-8	9-12	13-16
1	1 (6,3%)*	7 (43,7%)*	6 (37,5%)	2 (12,5%)
2	5 (83,3%)*	1 (16,7%)*	0	0
3	0	1 (100%)	0	0

*Valor de $p = 0,016$

Quadro V - Relação entre a presença ou ausência de IA2 e o tempo de evolução (anos) até à insulinoterapia.

IA2	Intervalos de tempo até insulinoterapia			
	1-4	5-8	9-12	13-16
Positivo	5 (71,4%)*	2 (28,6%)*	0	0
Negativo	1 (6,2%)*	7 (43,8%)*	6 (37,5%)	2 (12,5%)

*Valor de $p = 0,035$; Odds ratio = 17,48; IC 95%: 1,22-250

tidos estão de acordo com estudos realizados, que descrevem que 60-70% dos indivíduos com anti-GAD evoluíram para insulinoterapia (14,17-19).

Apesar de apenas 23,5% dos casos serem IA2 positivo e de constituírem 30,4% de todos os casos que faziam insulinoterapia, verificou-se que dos indivíduos com IA2 positivo que iniciaram esta terapêutica, 71,4% fizeram-no num período de 1 a 4 anos (valor de $p = 0,035$). Constatou-se assim que indivíduos IA2 positivos progridem num menor período de tempo para insulinoterapia quando comparados a indivíduos positivos para outros anticorpos.

A análise dos anticorpos considerada para o estudo, foi realizada na consulta de primeira vez na APDP, não tendo sido analisados resultados subsequentes. Portanto, este poderá ser um dos vieses de confundimento do estudo, uma vez que os anticorpos podem negativar ao longo da evolução da DM. Outro facto a salientar é que não existem critérios clínicos para o início de insulinoterapia (não existe consenso clínico nacional ou internacional) e por isso a entrada em insulinoterapia considerada neste estudo como indicador de falência das células β pancreáticas, é um fator dependente do médico assistente.

Pessoas com anticorpos positivos evidenciaram, ainda, níveis inferiores de HOMA, o que traduz uma maior sensibilidade

à insulina quando comparados aos controlos. Estes achados são corroborados pela literatura existente que refere que o HOMA_R é mais baixo nos indivíduos com anticorpos positivos (11).

Apesar de esperados, nos casos, níveis de LDL e valores tensionais mais baixos, isso não se verificou. Este grupo apresentou tensão arterial alvo superior à recomendada para a população diabética (85,3% dos casos), bem como Dislipidémia.

O fato da amostra não ser equivalente para as duas faixas etárias escolhidas, sendo constituída maioritariamente por indivíduos com idade superior ou igual a 45 anos (81:102), poderá comprometer os achados obtidos relativamente às comorbilidades mais frequentes em faixas etárias mais elevadas, nomeadamente Hipertensão Arterial e Dislipidémia. Em suma, através deste estudo, pode constatar-se que a presença de auto-anticorpos da diabetes, mais precisamente o IA2, é o melhor indicador de falência da célula β pancreática, e do consequente início precoce de insulinoterapia.

Até à data não existem recomendações para o doseamento de auto-anticorpos em adultos com DM 2. Contudo, diagnosticar diabetes auto-imune (LADA) em pessoas mal classificadas como tipo 2 alerta para a provável deficiência de insulina, permitindo adaptar e otimizar a terapêutica para cada doente, evitando assim o atraso na insulinoterapia e as complicações que daí advêm.

Agradecimentos

Gostaríamos de fazer um especial agradecimento ao nosso orientador, Professor Doutor João Filipe Raposo pela ajuda e disponibilidade. Agradecemos a colaboração da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal pela disponibilidade dos dados e das suas instalações durante a execução do estudo e do presente artigo científico.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010; 33: S11.
2. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. 2006.
3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw L. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94(3): 311-321.
4. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2011, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2012; 9.
5. Brooks-Worrell B, Palmer JP. Immunology in the Clinic Review Series; focus on metabolic diseases: development of islet autoimmune disease in type 2 diabetes patients: potential sequelae of chronic inflammation. Clin Exp Immunol. 2012; 167: 40-6.
6. Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. World J Diabetes. 2010; 1: 111-115.
7. Maraschin J, et al. Diabetes Mellitus Classification. Arq Bras Cardiol. 2010; 95: 41.
8. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. Beta-cell Protection and Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Diabetes Care. 2009

- Nov; 32 Suppl 2: S246-52.
9. Oliveira EP, et al. HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2005; 41: 238.
 10. Hawa M, Thivolet C, Mauricio D, Alemanno I, Cipponeri E, Collier D, et al. Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: action LDA 3. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32: 160-164.
 11. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005; 48: 695-702.
 12. Alão S. Insulinoterapia na Diabetes tipo 2: Quando iniciar? *Patient Care*; 2008; 2.
 13. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to Islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997; 350: 1288-93.
 14. Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High Levels of Antigen-Specific Islet Antibodies Predict Future β -Cell Failure in Patients with Onset of Diabetes in Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 3032-3038.
 15. Deat K. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition. USA: McGraw Hill; 2012. p. 2057.
 16. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53: 281-7.
 17. Genovese S, Bazzigaluppi E, Gonçalves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, et al. Clinical phenotype and beta-cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 441-447.
 18. Rosário PW, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amim R, Silva SC, Purisch S. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51: 52-8.
 19. Lee SA, Lee WJ, Kim EH, Yu JH, Jung CH, Koh EH, et al. Progression to insulin deficiency in Korean patients with Type 2 diabetes mellitus positive for anti-GAD antibody. *Diabet Med*. 2011; 28: 319-24.

