

Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou Diabetes Melito Tipo 2 Magro?

RESUMO

A prevalência do diabetes auto-imune latente do adulto (LADA) varia em virtude da população estudada, dos critérios usados e dos anticorpos avaliados. Em 256 pacientes com menos de 25 anos, encontramos 26 (10,2%) com anticorpos anti-GAD (GADA) positivos, dos quais 16 (6,3%) evoluíram sem necessidade de insulina inicialmente. Embora exista controvérsias, sugere-se como critérios diagnósticos de LADA: idade entre 25 e 65 anos; ausência de cetoacidose ou hiperglicemia sintomática no diagnóstico ou imediatamente após, sem necessidade de insulina por 6 a 12 meses; e presença de auto-anticorpos (especialmente GADA). A auto-imunidade e a resistência insulínica coexistem no LADA, e a contribuição desses fatores parece estar refletida nos títulos de GADA. Um subgrupo similar aos diabéticos tipo 2, fenotipicamente e na progressão para necessidade de insulina, parece ser melhor identificado pela presença de baixos títulos de GADA, sobretudo isolados. Por outro lado, indivíduos com altos títulos de GADA e múltiplos anticorpos apresentam fenótipo mais próximo do diabetes melito do tipo 1 (DM1) clássico e são de maior risco para falência prematura das células-beta. Comparados aos diabéticos GADA-negativos, pacientes com LADA apresentam maior prevalência de outros auto-anticorpos (anti-TPO, anti-21-hidroxilase e associados à doença celíaca) e maior frequência de genótipos e haplótipos de risco para DM1. Pacientes com altos títulos de GADA podem ser beneficiados, retardando a falência das células-beta, com a insulinização precoce e evitando-se o uso de sulfoniluréias. Em oposição, pacientes com baixos títulos de GADA aparentemente não teriam prejuízos em serem conduzidos da mesma forma que pacientes portadores de diabetes melito tipo 2 (DM2) (GADA-negativos). (Arq Bras Endocrinol Metab 2008;52/2:315-321)

Descritores: Diabetes melito; Auto-imunidade; Adulto

ABSTRACT

Latent Autoimmune Diabetes of Adult or Slim Type 2 Diabetes Mellitus?

The prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult (LADA) varies according to the population studied, criteria used and antibodies analyzed. In a series of 256 patients > 25 years, we found that 26 (10.2%) were anti-GAD antibody (GADA) positive and 16 of them (6.3%) progressed without initial insulin requirement. Although controversy exists, the following diagnostic criteria for LADA are suggested: age between 25 and 65 years; absence of ketoacidosis or symptomatic hyperglycemia at diagnosis or immediately thereafter, without insulin requirement for 6-12 months; and presence of autoantibodies (especially GADA). Autoimmunity and insulin resistance coexist in LADA and the contribution of these factors seems to be reflected in GADA titers. A subgroup, which is phenotypically and in terms of insulin requirement similar to type 2 diabetic patients, seems to be better identified based on the presence of low GADA titers, especially when these

revisão

MARIA REGINA CALSOLARI
PEDRO W. SOUZA DO ROSÁRIO
JANICE SEPÚLVEDA REIS
SAULO CAVALCANTI DA SILVA
SAULO PURISCH

Serviço de Endocrinologia da
Santa Casa de Belo Horizonte,
MG, Brasil.

Recebido em 19/11/2007
Aceito em 03/12/2007

antibodies are present alone. On the other hand, subjects with high GADA titers and multiple antibodies show a phenotype close to that of classical DM 1 and are at a higher risk of premature beta-cell failure. Compared to GADA-negative diabetics, patients with LADA present a higher prevalence of other autoantibodies (anti-TPO, anti-21-hydroxylase and antibodies associated with celiac disease) and a higher frequency of genotypes and haplotypes indicating a risk for DM 1. Patients with high GADA titers may benefit from early insulinization and avoiding the use of sulfonylureas, delaying beta-cell failure. In contrast, patients with low GADA titers do not seem to have any disadvantage when managed as type 2 diabetic patients (GADA negative). (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/2:315-321)

Keywords: Diabetes mellitus; Autoimmunity; Adult

O TERMO DIABETES AUTO-IMUNE latente do adulto (LADA) foi introduzido por Tuomi e Zimmet para definir pacientes diabéticos adultos que não requeriam insulina inicialmente, mas que apresentavam autoanticorpos contra as células-beta e progressão mais rápida para insulino-dependência (1). Desde então, várias denominações têm sido sugeridas (Tabela 1). Neste artigo, foram revisados os aspectos mais importantes para o entendimento, reconhecimento e tratamento dessa forma distinta de diabetes.

Tabela 1. Epônimos para diabetes auto-imune em adultos.

Epônimos	Referência
Diabetes auto-imune latente do adulto (LADA)	1
DM1 latente	2
DM1 lentamente progressivo	3
Diabetes tipo 1,5	4
Diabetes auto-imune não requerendo insulina ao diagnóstico	5
Falência de células-beta lentamente progressiva	6

PREVALÊNCIA

A prevalência do LADA tem sido estimada em diversas publicações, variando em virtude da população estudada (país), dos critérios usados, sobretudo a idade e o tempo do diagnóstico e dos anticorpos avaliados (Tabela 2). Em um estudo italiano em indivíduos com mais de 40 anos, anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA) estavam presentes em 2,8% dos 143 diabéticos (7). Frequências semelhantes, 3,8% e

4,7%, foram encontradas em 4.980 diabéticos no Japão (com mais de 20 anos) (8) e em 2.212 norte-americanos no estudo ADOPT (com mais de 30 anos) (9), respectivamente. A prevalência desse anticorpo em diabéticos não requerendo insulina inicialmente foi de aproximadamente 10% no UKPDS (n = 3.672 entre 25 e 65 anos) (10), na Finlândia (n = 1.122 com mais de 28 anos) (11) e na Suíça (n = 184 com mais de 40 anos) (12). Uma frequência maior (16%) foi observada em chineses (15). Em contraste, filipinos e africanos raramente apresentam GADA positivo (16,17).

Em pacientes com mais de 25 anos na ocasião do diagnóstico, atendidos consecutivamente por nós, entre 2002 e 2005, rastreados com GADA, encontramos 26/256 pacientes (10,2%) com GADA positivo, dos quais 16 (6,3%) evoluíram sem necessidade de insulina por pelo menos 6 meses (LADA), e 10 (4%) foram considerados com diabetes melito tipo 1 (DM1), pois progrediram em pouco tempo para insulinoterapia por cetoacidose (CAD) ou hiperglicemia acentuada sintomática.

CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO

Idade no diagnóstico

A idade de 35 anos classicamente é considerada para definição de LADA (1). No ADOPT, apenas 5/174 pacientes (3%) com GADA positivo estavam abaixo dessa idade (9). Em oposição, na série de Tuomi e cols. (1) e no UKPDS (10), 16% a 21% dos pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com menos de 35 anos apresentavam GADA positivo. Concordante com esse dado, em 256 pacientes consecutivos, com menos de 2 anos de diagnóstico, encontramos GADA positivo em 16% dos indivíduos com idade entre 25 e 35 anos *versus* 13% en-

Tabela 2. Positividade para GADA em diabéticos sem requerimento de insulina inicialmente.

Referência	Local	Pacientes (n)	Anticorpo (s)	Idade (anos)	Prevalência
Esta	Brasil	256	GADA	> 25	6,3%
7	Itália	143	GADA	> 40	2,8%
8	Japão	4.980	GADA	> 20	3,8%
9	América do Norte	2.212	GADA	> 30	4,7%
9	Europa	1.922	GADA	> 30	3,7%
10	Inglaterra	3.672	GADA	25-65	10%
11	Finlândia	1.122	GADA	28-83	9,3%
12	Suíça	184	GADA e ICA	> 40	8% GADA; 3,2% GADA e ICA
13	Suíça	82	GADA	> 20	24%
14	Finlândia	133	GADA	45-64	9%

tre 35 e 45 anos (Tabela 3). No outro extremo, pacientes com DM2 diagnosticado após os 65-70 anos muito menos freqüentemente apresentam estes auto-anticorpos.

Tabela 3. Prevalência de GADA, por faixa etária, em adultos diabéticos.

Faixa etária (anos)	Prevalência
25-35	10:62 (16%)
35-45	7:55 (12,7%)
45-55	5:65 (7,7%)
55-65	3:50 (6%)
> 65	1:24 (4,1%)

Apresentação clínica

A apresentação clínica inicial diferencia as duas formas de diabetes associadas aos auto-anticorpos no adulto: LADA e DM1. O primeiro se caracteriza por ausência de CAD ou hiperglicemia acentuada sintomática nos primeiros 6 a 12 meses (11,13,18), não havendo requerimento de insulina nesse período, o que o assemelha ao DM2 clássico; enquanto o DM1 é definido na presença de sintomas típicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e/ou perda de peso), cetonúria ou CAD, com necessidade de insulina no diagnóstico ou imediatamente após (19-21). Com essa definição, encontramos menores valores de índice de massa corporal (IMC) e HOMA-IR, menor freqüência de componentes da

síndrome metabólica e maior comprometimento da função das células-beta em adultos com DM1 comparados àqueles com LADA (20). Tuomi e cols. também relataram menores concentrações de peptídeo C, colesterol total e triglicérides e maiores níveis de HDL em DM1 comparados com pacientes fenotipicamente tipo 2 com GADA positivo (11). No entanto, essas diferenças não são universalmente demonstradas (21).

Presença de auto-anticorpos

Embora a presença de qualquer um dos anticorpos (IAA, IA2, ICA, GADA) indique auto-imunidade em adultos diabéticos, a solicitação do anti-GAD é necessária e na maioria das vezes suficiente (5,22). GADA são os mais sensíveis nessa faixa etária e, mesmo isoladamente, são preditores da necessidade precoce de insulina, o que não se observa claramente com os outros anticorpos (23). Além disso, seus títulos se correlacionam com o fenótipo e com a deterioração funcional das células-beta; e o provável benefício da insulinização precoce e o efeito negativo da terapia com sulfoniluréias parecem mais claros em pacientes com altos títulos de GADA (24,25).

Assim, pode-se estabelecer como critérios diagnósticos de LADA: a idade no diagnóstico entre 25 e 65 anos; a ausência de CAD ou hiperglicemia acentuada sintomática no diagnóstico ou imediatamente após, sem necessidade de insulina por pelo menos 6 a 12 meses (diferenciando-se do DM1 do adulto); e a presença de auto-anticorpos (especialmente GADA, diferenciado-se do DM2).

Importância dos títulos de GADA

A auto-imunidade e a resistência à insulina coexistem, em graus variáveis, nos pacientes com LADA, e a contribuição desses fatores parece estar refletida nos títulos de GADA. Um subgrupo muito similar ao DM2 sem auto-anticorpos, fenotipicamente e na progressão para necessidade de insulina, parece ser melhor identificado pela presença de baixos títulos de GADA, sobretudo isolados. Por outro lado, indivíduos com altos títulos de GADA e múltiplos auto-anticorpos apresentam fenótipo distinto do DM2 clássico e são de maior risco para falência prematura das células-beta.

Valores maiores de relação cintura-quadril, pressão arterial e triglicérides, e menores de HDL colesterol foram observados em pacientes com baixos títulos de GADA, quando comparados àqueles com altos títulos (11). Essa maior frequência de dislipidemia no grupo com baixos títulos de GADA foi confirmada em outro estudo (26). Em pacientes diabéticos com combinação de ICA e GADA ou GADA em altos títulos observa-se mais frequentemente deficiência de insulina e características fenotípicas semelhantes aos DM1, enquanto a positividade para um único anticorpo ou GADA em baixos títulos associam-se com características clínicas e metabólicas de DM2 clássico (27,28).

A função das células-beta (avaliada pelo peptídeo C) é significativamente comprometida nos pacientes com altos títulos de GADA (6,11,13,26), porém essa diferença pode não ser detectada precocemente (29), especialmente com as dosagens basais (30). Os altos títulos de GADA também se associam à necessidade mais precoce de insulina (6,8,10,11,13,24,26,31,32).

Comparando pacientes com LADA classificados como tendo baixos (> 1 U/mL e $< 17,2$ U/mL) ou altos ($> 17,2$ U/mL) títulos de GADA, encontramos menor resistência insulínica e menor frequência de componentes da síndrome metabólica naqueles com GADA em altos títulos. Estes apresentaram ainda uma maior redução dos níveis de peptídeo C, com requerimento precoce de insulina durante o seguimento. Pacientes com baixos títulos de GADA e com DM2 (GADA negativo) foram muito similares no fenótipo e na necessidade de insulina (18).

A predominância de anticorpos direcionados para a porção COOH-terminal da molécula de GAD parece estar associada com o declínio mais rápido da função das células-beta e o fenótipo mais próximo do DM1 clássico, enquanto anticorpos direcionados à porção NH₂ terminal ou outros epítomos da GAD se correla-

cionam com um fenótipo similar aos diabéticos GADA-negativos (33). No entanto, no UKPDS, a necessidade de insulina não se correlacionou com a reatividade dos anticorpos para regiões específicas da molécula de GAD (34). De qualquer forma, uma forte correlação é demonstrada entre altos títulos de GADA e especificidade para a porção COOH-terminal (35,36).

AUTO-IMUNIDADE EXTRAPANCREÁTICA

Pacientes com LADA apresentam maior prevalência de outros auto-anticorpos, quando comparados aos diabéticos GADA-negativos: anti-TPO (28,33,37,38), anti-21-hidroxilase (33,37,38) e anticorpos associados à doença celíaca (38). Comparando pacientes com LADA e DM1 adultos (20), não observamos diferenças na frequência e em títulos de anti-TPO. Auto-imunidade extrapancreática também parece ocorrer mais frequentemente em pacientes com altos títulos de GADA (20,27) e com predominância de anticorpos contra a porção COOH-terminal da GAD (35).

PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Tuomi e cols. (11) observaram que a frequência do HLA-DQB1*0302 (de risco para DM1) foi significativamente maior nos pacientes com LADA (41%) que em DM2 (21%) ou controles (24%), mas inferior ao encontrado no DM1 clássico (71%), estando ainda relacionado aos títulos de GADA (29% com baixos *versus* 47% com altos títulos). Nenhuma diferença foi observada na frequência do alelo protetor DQB1*0602 entre os grupos. No estudo de Buzzetti e cols. a prevalência do HLA-DQB1*0201 (de risco moderado/alto para DM1) também foi maior em pacientes com altos títulos de GADA (50%) comparados aos com títulos mais baixos (26,8%) e GADA-negativos (16,5%), mas não houve diferença entre os primeiros em relação ao HLA-DQB1*0302 (28). No mesmo estudo, o alelo protetor DQB1*0602 foi mais comum em DM2, com menor prevalência sendo observada no grupo com altos títulos de GADA. A maior ocorrência de genótipos e haplótipos de risco para DM1 em pacientes com LADA tem sido confirmada em outros estudos (21).

TRATAMENTO

O objetivo primordial do tratamento no LADA é manter um controle glicêmico adequado com o menor risco

de hipoglicemia possível, prevenindo as complicações da doença, como em qualquer tipo de diabetes. Fundamentados nisso, alguns autores acreditam que esse diagnóstico tem pouca importância na prática clínica, pois os pacientes podem ser conduzidos da mesma forma que os DM2 (anticorpos negativos), ou seja, visando ao controle glicêmico. No entanto, considerando-se que a preservação funcional das células-beta é uma meta cada vez mais valorizada e buscada no tratamento do diabetes e que pacientes com LADA, ou pelo menos muitos deles, são de alto risco para falência prematura dessas células, nos parece bastante interessante avaliar o impacto dos tratamentos atualmente disponíveis sobre a história natural dessa condição.

O uso de insulina reduz a atividade das células-beta, diminuindo a expressão antigênica e o processo auto-imune, com conseqüente redução da destruição dessas células; sulfoniluréias teria um efeito oposto e metformina teria um efeito neutro nesse processo (5). Esses achados são a base para o uso de insulina na tentativa de preservação das células-beta. De fato, estudos iniciais demonstraram que a insulina induz o desaparecimento dos anticorpos ICA, enquanto estes persistem nos pacientes tratados com sulfoniluréias, isso possivelmente reflete o que ocorre nas ilhotas em resposta às duas terapias (25,39). Insulinização precoce não parece beneficiar todos os pacientes com diabetes auto-imune, com conservação funcional das células-beta sendo observada naqueles com altos títulos de GADA e peptídeo C ainda preservado (24,31), reforçando a importância dos títulos de GADA.

Ao insulinizar precocemente pacientes diabéticos com mais de 35 anos e GADA > 20 U/mL, observamos que não houve, durante o seguimento de 48 meses, variações significativas nos níveis de peptídeo C, indicando preservação da função de células-beta; além de melhor controle e menor requerimento de insulina, quando comparados ao grupo insulinizado apenas quando o alvo glicêmico não foi alcançado com os agentes orais (18).

Tiazolidinedionas teoricamente podem ter um valor no LADA, por causa da melhora na sensibilidade à insulina e ao efeito antiinflamatório, com estudos experimentais indicando papel promissor na preservação das células-beta em DM1 e no LADA (40). Em um estudo-piloto (41) houve significativa melhora nos níveis de peptídeo C, mas não na glicohemoglobina, em pacientes recebendo rosiglitazona e insulina, comparados com insulina isoladamente.

Estudos iniciais com imunomoduladores, GAD65 e análogos de proteínas do choque térmico (DiaPep 277) (42,43) têm demonstrado resultados positivos na preservação das células-beta no LADA.

CONCLUSÕES

Em conclusão, o LADA compartilha características do DM1 e do DM2 clássicos, com heterogeneidade genotípica, fenotípica e quanto à perda da função das células-beta. Uma separação parece ser melhor providenciada com base nos títulos de GADA. Pacientes com altos títulos desses anticorpos apresentam fenótipo mais próximo do DM1, progredem mais precocemente para necessidade de insulina, e podem ser beneficiados, retardando a falência das células-beta, com a insulinização precoce e evitando-se o uso de sulfoniluréias. Em oposição, pacientes com baixos títulos de GADA se assemelham mais aos DM2 (GADA-negativos) e aparentemente não teriam prejuízos em serem conduzidos da mesma forma que estes.

REFERÊNCIAS

1. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-62.
2. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237-41.
3. Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, et al. Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*. 1998;41:891-7.
4. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity*. 1999;29:65-83.
5. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24:1460-7.
6. Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3032-8.
7. Bosi EP, Garancini MP, Poggiali F, Bonifacio E, Gallus G. Low prevalence of islet autoimmunity in adult diabetes and low predictive value of islet autoantibodies in the general adult population of northern Italy. *Diabetologia*. 1999;42:840-4.
8. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Muro S, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*. 2002;25:995-1001.

9. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. ADOPT study group. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes*. 2004;53:3193-200.
10. 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. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350:1288-93.
11. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48:150-7.
12. Wroblewski M, Gottsater A, Lindgarde F, Fernlund P, Sundkvist G. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years. *Diabetes Care*. 1998;21:250-5.
13. Gottsäter A, Landin-Olsson M, Lernmark A, Fernlund P, Sundkvist G, Hagopian WA. Glutamate decarboxylase antibody levels predict rate of beta-cell decline in adult-onset diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;27:133-40.
14. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*. 1995;18:1557-65.
15. Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah JS. Anti-GAD antibodies in chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40:1425-30.
16. Medici F, Hawa MI, Giorgini A, Panelo A, Solfelix CM, Leslie RD, et al. Antibodies to GAD65 and a tyrosine phosphatase-like molecule IA-2ic in Filipino type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1458-61.
17. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. *Diabetes*. 1994;43:741-5.
18. Rosario PW, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amim R, Purisch S, et al. 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. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
20. Rosário PW, Reis JS, Amim R, Fagundes TA, Calsolari MR, Silva SC, et al. Comparison of clinical and laboratory characteristics between adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1803-4.
21. Hosszafalusi N, Vataj A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26:452-7.
22. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1754-62.
23. Takino H, Yamasaki H, Abiru N, Sera Y, Abe T, Kawasaki E, et al. Antibodies to GAD in Japanese patients classified as type 2 diabetes at diagnosis. High titre of GADAb is a predictive marker for early insulin treatment – report of west Japan (Kyushu, Yamaguchi, Osaka) study for GADAb(+) diabetes. *Diabet Med*. 2002;19:730-4.
24. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A, Kasuga A, Takei I, Yokoyama J, et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:362-9.
25. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*. 1996;45:622-6.
26. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody level discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:1728-32.
27. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44:1005-10.
28. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. Non insulin requiring autoimmune diabetes study group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:932-8.
29. Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falorni A, Lernmark A, et al. Antibody to the M(r) 65,000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin-dependent diabetes in Japanese. *J Autoimmun*. 1996;9:105-11.
30. Carlsson A, Sundkvist G, Groop L, Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:76-80.
31. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:117-30.
32. Kasuga A, Maruyama T, Nakamoto S, Ozawa Y, Suzuki Y, Saruta T. High-titer autoantibodies against glutamic acid decarboxylase plus autoantibodies against insulin and IA-2 predicts insulin requirement in adult diabetic patients. *J Autoimmun*. 1999;12:131-5.
33. Falorni A, Calcinaro F. Autoantibody profile and epitope mapping in latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:99-106.
34. Desai M, Cull CA, Horton VA, Christie MR, Bonifacio E, Lampasona v. et al. GAD autoantibodies and epitope reactivities persist after diagnosis in latent autoimmune diabetes in adults but do not predict disease progression: UKPDS 77. *Diabetologia*. 2007;50:2052-60.
35. Falorni A, Gambelunghe G, Forini F, Kassi G, Cosentino A, Candeloro P, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:309-16.
36. Ziegler B, Strebelow M, Rjasanowski I, Schlosser M, Ziegler M. A monoclonal antibody-based characterization of autoantibodies against glutamic acid decarboxylase in adults with latent autoimmune diabetes. *Autoimmunity*. 1998;28:61-8.
37. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol*. 2000;52:565-73.
38. Kucera P, Novakova D, Behanova M, Novak J, Tlaskalova-Hogenova H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003;133:139-43.

-
39. Cabrera-Rode E, Perich P, Diaz-Horta O, Tiberti C, Molina G, Arranz C, et al. Slowly progressing type 1 diabetes: persistence of islet cell autoantibodies is related to glibenclamide treatment. *Autoimmunity*. 2002; 35:469-74.
40. Beales PE, Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18:114-7.
41. Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21:203-8.
42. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, Lynch K, Leslie RD, Palmer M, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. *J Diabetes Complications*. 2005;19:238-46.
43. Raz I, Elias D, Avron A, Tamir M, Metzger M, Cohen IR. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*. 2001;24:1749-53.

Endereço para correspondência:

Pedro Wesley Souza do Rosário
CEPCEM, Av. Francisco Sales, 1111, 5D
30150-221 Belo Horizonte, MG
E-mail: pedrorosario@globo.com