

# Implicações clínicas da persistência de anti-GAD positivo e peptídeo C detectável em pacientes com diabetes melito tipo 1 de longa duração

GADA persistence and detectable C peptide in patients with long standing *diabetes mellitus* type 1

Fabiano Marcel Serfaty<sup>1,2</sup>, Joana R. Dantas<sup>3</sup>, Mirella H. Almeida<sup>3,4</sup>, Juliana Domingues G. Duarte<sup>5</sup>, Rosane Kupfer<sup>1</sup>, Felipe Campos<sup>3</sup>, Lenita Zajdenverg<sup>3</sup>, Adolpho Milech<sup>3</sup>, Melanie Rodacki<sup>3</sup>, José Egídio Paulo de Oliveira<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar se anti-GAD positivo e PC detectável se correlacionam com a presença de outras doenças autoimunes, com controle glicêmico e com risco de retinopatia no diabetes melito tipo 1 (DMT1) > 3 anos de duração. **Pacientes e métodos:** Cinquenta sujeitos com DMT1 foram entrevistados, realizaram fundoscopia e dosaram PC pré e pós-glucagon, HbA1C e anti-GAD. **Resultados:** Pacientes anti-GAD+ (n = 17) apresentaram maior frequência de doenças autoimunes em relação aos demais (p = 0,02). PC detectável (n = 11) também foi associado ao aumento dessa prevalência (p = 0,03), porém nenhum dos dois parâmetros influenciou na presença de retinopatia diabética. PC detectável não influenciou no controle glicêmico (HbA1C média) (p = 0,28), porém as doses diárias de insulina foram mais baixas (0,62 vs. 0,91 U/kg/dia; p = 0,004) neste grupo. **Conclusão:** Apesar de não ser um marcador para outras doenças autoimunes, o anti-GAD+ parece ser não só um sinalizador de autoimunidade pancreática. PC detectável também parece ter papel promissor na detecção dessas comorbidades. Ambos não interferiram na presença de retinopatia, entretanto, o PC detectável se relacionou a menores necessidades de insulina. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(5):449-54

## Descritores

Diabetes melito tipo 1; peptídeo C; anti-GAD; secreção de insulina; doença autoimune

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to evaluate if GADA+ and detectable CP had any influence in other autoimmune diseases, glycemic control, and risks of retinopathy in *diabetes mellitus* type 1 (T1DM) lasting longer than 3 years of duration. **Subjects and methods:** Fifty T1DM subjects were interviewed, performed fundoscopic examination, and measured CP before and after glucagon, HbA1C, and GADA. **Results:** GADA+ (n = 17) had a higher frequency of other autoimmune diseases when compared to GADA (p = 0.02). Detectable CP was also associated with a higher prevalence of these diseases (p = 0.03), although, retinopathy was not influenced by either one. Detectable CP had no influence in the glycemic control (mean HbA1C) (p = 0.28). However, insulin daily doses were lower in this group (0.62 vs. 0.91 U/kg/day; p = 0.004). **Conclusion:** Although not recommend as a marker of other autoimmune diseases, GADA+ seems to be not only a pancreatic autoimmunity signal. Detectable CP may also have some promising influence in detecting these diseases. Neither influenced the presence of retinopathy, but insulin daily requirements were smaller when CP was present. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(5):449-54

## Keywords

*Diabetes mellitus* type 1; C-peptide; GADA; insulin secretion; autoimmune disease

<sup>1</sup> Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
<sup>2</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
<sup>3</sup> Serviço de Nutrologia e Diabetes, HUCFF, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
<sup>4</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital Central da Aeronáutica (HCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
<sup>5</sup> Serviço de Retina, HCA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

## Correspondência para:

Fabiano Marcel Serfaty  
 Serviço de Endocrinologia, HUCFF, UFRJ  
 Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255  
 Cidade Universitária, Ilha do Fundão  
 21941-913 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
 fmserfaty@hotmail.com

Recebido em 2/Nov/2009  
 Aceito em 5/Abr/2010

## INTRODUÇÃO

A destruição progressiva das células beta pancreáticas causa o diabetes melito tipo 1 (DMT1). A imunidade celular é o mecanismo preponderante dessa lesão tecidual. Embora autoanticorpos dirigidos aos principais antígenos das células beta sejam liberados durante esse processo, estes parecem ser mais um reflexo da destruição celular do que sua causa propriamente dita (1).

Autoanticorpos específicos podem ser detectados no sangue periférico da maior parte dos DMT1 recém-diagnosticados. Essa característica pode ser utilizada para auxiliar a classificação adequada do DM nos casos em que esta não é possível com base na apresentação clínica. Um ou mais anticorpos positivos indica a presença de DMT1 autoimune.

Ao longo dos anos, a maior parte desses anticorpos desaparece da circulação periférica. Uma exceção é o anticorpo dirigido contra a descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) que, ao contrário do que geralmente ocorre com os demais, pode ser detectado por vários anos após o diagnóstico do DMT1. Por esse motivo, o anti-GAD é o marcador de autoimunidade ideal a ser utilizado na investigação de pacientes com DM de longa duração, para classificação etiológica adequada (2). Além disso, em alguns casos o anti-GAD pode ser negativo ao diagnóstico de DMT1 e passar a ser detectado anos após a evolução da doença.

Embora se saiba que o anti-GAD pode permanecer positivo por diversos anos após o diagnóstico de DMT1 ou ainda aparecer ao longo do curso da doença, ainda não está esclarecido por que essa positividade se mantém ou surge. Também é desconhecida a importância dessa persistência na prática clínica, seja na sua influência no controle glicêmico, na extensão da destruição da massa de células beta, no risco de comorbidades autoimunes ou de complicações crônicas. Seria o anti-GAD persistente apenas um marcador de autoimunidade pancreática ou poderia apresentar implicações prognósticas nesses pacientes? A literatura ainda é escassa sobre o tema.

Outro aspecto ainda controverso é a importância clínica da manutenção da capacidade residual das células beta no DMT1, em geral avaliada por meio da dosagem sérica de peptídeo C (PC) (3,4). Sabe-se que alguns indivíduos com DMT1 apresentam PC detectável muitos anos após o diagnóstico. Alguns estudos têm associado essa secreção residual a uma evolução mais favorável da doença, com melhor controle glicêmico e menor risco de complicações crônicas. Isso, porém, ainda não é um consenso (3).

O objetivo deste estudo foi avaliar se a persistência do anti-GAD e do PC detectável apresenta alguma implicação prática no controle glicêmico, no risco de complicações do DM ou de comorbidades autoimunes (5) em pacientes com DMT1 de longa duração de uma população multiétnica.

## SUJEITOS E MÉTODOS

Foram estudados voluntários com diagnóstico de DM1 estabelecido pelos critérios da American Diabetes Association (ADA) (1) em acompanhamento no Ambulatório de Diabetes do IEDE e HUCFF. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa de ambas as instituições. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dados clínicos e epidemiológicos foram obtidos em questionários específicos e prontuário médico. Para etnia, os pacientes foram classificados como brancos e não brancos, tendo em vista que a população brasileira é etnicamente heterogênea, o que dificulta uma diferenciação mais específica (6,7). A presença de comorbidades autoimunes foi investigada no prontuário médico. A rotina de ambos os serviços é dosagem anual de TSH, T4 livre e antitireoperoxidase e pesquisa das demais comorbidades na presença de sintomas sugestivos. Fundoscopia com dilatação foi realizada no Setor de Retina do Hospital Central da Aeronáutica ou no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Foi coletado sangue em jejum para dosagem de PC basal, hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia e anti-GAD. A seguir, foi realizada infusão de 1 mg de glucagon intravenoso, com nova coleta de sangue após 6 minutos para dosagem de PC pós-estímulo. Todos os indivíduos apresentaram glicemia capilar entre 70 e 200 mg/dL para minimizar a interferência de hipo e hiperglicemia aguda nos resultados. A dosagem do PC foi feita por meio de quimioluminescência/immulite/DPC, sendo este considerado detectável quando  $\geq 0,5$  ng/mL (0,2 nmol/L) com o coeficiente de variação inter e intraensaio de 7,6% e 8,2%, respectivamente. A dosagem do anti-GAD foi realizada por radioimunoensaio, considerado positivo se  $> 1,0$  U/mL.

Comparações entre essas variáveis foram estabelecidas entre pacientes com anti-GAD positivo e negativo, bem como entre aqueles com PC detectável e os demais. A análise descritiva foi feita com cálculo de medidas centrais e de dispersão da amostra. Para comparação

entre os grupos, foram utilizados o teste do Qui-quadrado e teste exato de Fischer para variáveis categóricas e de Mann-Whitney U para as variáveis contínuas. O coeficiente de significância estatística foi de  $p < 0,05$  e testes bicaudados foram usados na análise dos dados. Foram realizadas análises multivariadas com regressão logística visando detectar os fatores capazes de interferir nos resultados obtidos.

## RESULTADOS

Cinquenta indivíduos foram avaliados e suas características estão resumidas na tabela 1. Destes, 17 (34%) apresentavam anti-GAD positivo. O nível médio de anti-GAD, quando positivo, foi de  $26,2 \pm 46,8$  U/mL (mediana: 10,72 U/mL; variando de 1,15 a 199,2 U/mL). Nesta amostra de indivíduos com duração do DM1  $\geq 3$  anos, não houve associação entre o tempo de doença e a frequência de anti-GAD positivo ( $p = 0,16$ ). As diferenças entre pacientes com e sem anti-GAD (+) estão demonstradas na tabela 2, incluindo uma frequência mais elevada de comorbidades autoimunes no primeiro grupo em relação ao segundo.

**Tabela 1.** Características dos pacientes estudados

	N (%)
Etnia	
Branco	31 (62)
Não branco	19 (38)
Sexo	
Feminino	31 (62)
Masculino	19 (38)
Média de idade em anos	23,9 $\pm$ 8,9
Média de idade de diagnóstico em anos	12,9 $\pm$ 6,9
Duração média do diabetes melito em anos	11,4 $\pm$ 7,7
HbA1c	8,8 $\pm$ 2,1
Cetoacidose ao diagnóstico	16 (32)
Tabagismo	2 (4)
Dislipidemia	9 (18)
Hipertensão arterial	6 (12)
Excesso de peso	14 (28)
Média de índice de massa corporal em kg/m <sup>2</sup>	22,9 $\pm$ 3,7
Comorbidades autoimunes*	10 (20)
Retinopatia**	7 (14,9)
Dose média de insulina em U/kg/dia	0,8 $\pm$ 0,3
Total	50 (100)

\* Tireoidiana em oito casos (6 pacientes com tireoidite de Hashimoto, 1 paciente com doença de Graves e 1 paciente com hipertireoidismo subclínico), artrite reumatoide e síndrome de Sjögren nos demais.

\*\* Não proliferativa em todos os casos; dado disponível em 47 pacientes.

**Tabela 2.** Características de pacientes com anti-GAD (+) em relação aos demais

	Anti-GAD (+)	Anti-GAD (-)	P valor
Etnia			0,77
Branco (%)	10 (58,8)	21 (63,6)	
Não branco (%)	7 (41,2)	12 (36,4)	
Sexo			0,77
Feminino (%)	10 (58,8)	21 (63,6)	
Masculino (%)	7 (41,2)	12 (36,4)	
<b>Idade de diagnóstico</b>	21,2 $\pm$ 3,5	16,3 $\pm$ 7,3	<b>0,01</b>
Retinopatia (%)*	1 (6,7)	6 (18,8)	0,4
HbA1c	9,07 $\pm$ 2,9	8,75 $\pm$ 1,51	0,47
PC detectável (%)**	4 (23,7)	7 (21,2)	0,29
Dose de insulina (U/kg/dia)	0,81 $\pm$ 0,26	0,86 $\pm$ 0,32	0,77
<b>Comorbidades autoimunes (%)</b>	7/17 (41,2%)	3/33 (9,1%)	<b>0,02</b>

\* Realizada em 47 casos.

\*\* Pós-estímulo com glucagon.

Entretanto, os títulos de anti-GAD não diferiram entre pacientes com ou sem essas comorbidades, como demonstrado na figura 1.

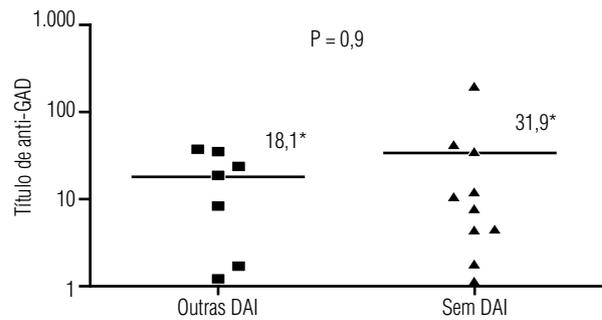


Gráfico em escala logarítmica (log 10); \* média em valor linear

**Figura 1.** Título de anti-GAD em pacientes com e sem outras doenças autoimunes.

Onze pacientes (22%) apresentaram PC detectável 6 minutos após a infusão EV de glucagon. Não houve diferença na frequência de retinopatia entre esses indivíduos e os demais (2/11 vs. 5/36;  $p = 1,0$ ), não proliferativa em todos os casos como demonstrado na tabela 3. Não encontramos interferência da presença de anti-GAD (+) ( $p = 0,88$ ), níveis de HbA1c ( $p = 0,77$ ) ou duração da doença ( $p = 0,99$ ) na ausência de associação entre retinopatia diabética e peptídeo C pós-estímulo.

A distribuição dos níveis de HbA1c e da necessidade diária de insulina em cada um desses subgrupos está demonstrada na figura 2.

**Tabela 3.** Características de pacientes com PC detectável após estímulo com glucagon em relação aos demais

	PC detectável	PC indetectável	P valor
Retinopatia (%)*	18,2	13,9	1,0
HbA1c	8,3 ± 2,1	9,0 ± 2,1	0,42
Dose de insulina (U/kg/dia)	0,69 ± 0,26	0,86 ± 0,32	<b>0,026</b>
Comorbidades autoimunes (%)	7/17 (41,2%)	3/33 (9,1%)	<b>0,03</b>

\* Realizada em 47 casos.

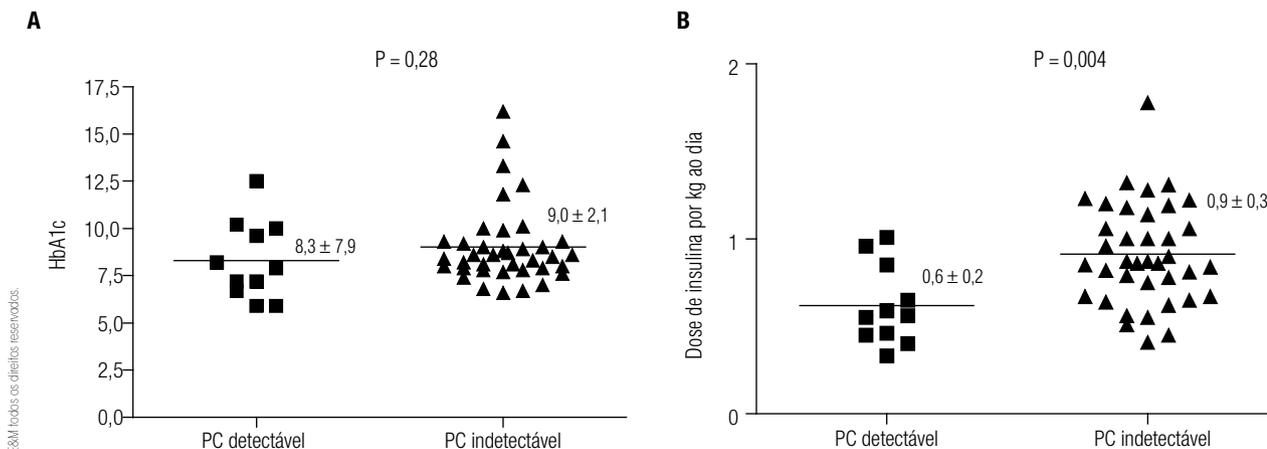
Curiosamente, pacientes com peptídeo C detectável após três ou mais anos de doença apresentaram maior frequência de comorbidades autoimunes ( $p = 0,04$ ). Encontramos interferência da duração da doença na associação entre peptídeo C e prevalência de doenças autoimunes ( $p = 0,027$ ), mas não entre a associação desta com anti-GAD (+) ( $p = 0,85$ ). A frequência de retinopatia foi associada à duração do DM1 ( $p = 0,015$ ) mas não à HbA1c atual ( $p = 0,43$ ).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, procuramos identificar implicações clínicas da persistência do anti-GAD (+) e do peptídeo C detectável em pacientes com DM1 de longa duração. Curiosamente, ambos foram associados a uma frequência exacerbada de comorbidades autoimunes, especificamente tireoidianas. Outros estudos demonstraram uma associação semelhante entre anti-GAD positivo e a presença de outras doenças autoimunes em pacientes com DM1. Lindholm e cols. (8) demonstraram que mulheres com níveis elevados de anti-GAD apresentavam alta prevalência de doenças endócrinas

autoimunes, principalmente doença tireoidiana autoimune. Bárová e cols. (9) também identificaram maior frequência de anticorpos antitireodianos em pacientes com DM, de ambos os sexos, com anti-GAD positivo. Recentemente, alguns autores identificaram o anti-GAD positivo como um preditor de outras doenças autoimunes em indivíduos com DM1, como doença tireoidiana (10-12) e autoimunidade direcionada às células parietais gástricas (13).

A associação entre a presença de anti-GAD (+) e as comorbidades autoimunes em indivíduos com DM1 parece ser restrita à identificação do anticorpo anos após o diagnóstico. A presença de anti-GAD ao diagnóstico de DM1 não se mostrou associada ao desenvolvimento de outras doenças autoimunes subsequentemente (10). É possível que a persistência desse anticorpo ao longo de anos, e não apenas sua presença ao diagnóstico, predisponha a um risco aumentado do desenvolvimento de comorbidades autoimunes. Essa persistência poderia ser um marcador de autoimunidade generalizada, aumentando o risco de outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, doença celíaca e gastrite autoimune. É possível ainda que o aparecimento tardio de anti-GAD, em pacientes com DM1 já diagnosticado, sinalize a existência de um sistema imune mais predisponente ao desenvolvimento de doenças autoimunes de modo geral (14). Como nosso estudo foi transversal, não podemos diferenciar se, nesta amostra, a presença de comorbidades autoimunes foi associada à persistência do anti-GAD ou ao seu aparecimento após o diagnóstico.



**Figura 2.** Controle glicêmico e dose de insulina por kg de peso ao dia em pacientes com PC detectável e os demais.

Copyright © ABESEM todos os direitos reservados.

Como demonstrado previamente por outros autores, não encontramos associação entre a persistência da secreção de PC com anti-GAD (+) (15,16). Ainda não está completamente esclarecido qual o papel dos anticorpos na progressão da lesão pancreática que leva ao DM1, mas acredita-se que eles não tenham um papel patogênico direto. Ao contrário, parecem ser produzidos após liberação de autoantígenos como consequência da lise autoimune das células beta (5). Apesar disso, estudos observacionais associaram a positividade para autoanticorpos com a perda progressiva da função de células beta no DM1. Wallesteen e cols. (5) demonstraram que pacientes com anti-ICA negativo apresentavam níveis de peptídeo C pós-estímulo mais elevados ao diagnóstico, e após 3, 9 e 12 meses do que aqueles com anti-ICA positivos. Outros estudos prospectivos também associaram a presença de autoanticorpos, especificamente o anti-ICA, a uma perda mais rápida da secreção insulínica, tanto em crianças (17,18) quanto em adolescentes e adultos (17,19). Alguns autores demonstraram associação entre função residual de célula beta e anti-IA-2 persistente, mas o mesmo não foi observado em relação ao anti-GAD (20). Outros não encontraram qualquer relação entre a positividade para os autoanticorpos e a perda da função pancreática (21). Hermitte e cols. (22) estudaram a associação entre a persistência da autoimunidade, a reserva pancreática e as complicações crônicas do DM, não tendo encontrado associação entre estas. Nesta análise transversal, não observamos associação entre a presença de anti-GAD ou de seus níveis séricos com a dosagem do PC basal e pós-estímulo ou as complicações crônicas do DM. Estudos longitudinais ainda são necessários para elucidar essa questão.

Uma proporção significativa dos indivíduos estudados apresentou PC detectável (23%), indicando manutenção de alguma função residual de secreção das células beta pancreáticas. Nesta análise, o PC detectável não foi associado com redução do risco de retinopatia diabética. Contudo, no Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), a presença de PC detectável, indicando função residual da célula beta, esteve associada com redução da incidência de retinopatia e nefropatia, tanto no grupo de tratamento intensivo quanto no convencional, mesmo após ajustes para os níveis de HbA1c (21). Panero e cols. (23) demonstraram efeito protetor independente da função residual de células beta (avaliado por meio da dosagem do PC em jejum) no desenvolvimento de complicações microvasculares nos pacientes com DM1. Apesar de outros autores terem encontrado uma associação

entre PC detectável e um menor risco de complicações crônicas em pacientes com DM1 (24-26), isso ainda não é um consenso. Klein e cols. (27) estudaram a relação entre o nível sérico de PC e a gravidade da retinopatia diabética em pacientes com DM de diferentes tipos no Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. No subgrupo de indivíduos jovens em insulino-terapia, com provável DM1, não foi identificada nenhuma associação entre níveis de PC e a frequência ou gravidade da retinopatia diabética (27). Outros estudos também foram incapazes de demonstrar papel protetor da preservação do PC no desenvolvimento de retinopatia ou outras complicações crônicas do DM1 (28,29).

Os potenciais benefícios implicados à preservação do PC em pacientes com DM1 poderiam, ao menos em parte, estar relacionados a efeitos favoráveis no controle glicêmico (30). O DCCT demonstrou que a manutenção de alguma secreção de insulina no DM1 pode facilitar a obtenção de controle metabólico satisfatório e já é amplamente reconhecida a importância da manutenção da glicemia em níveis próximos da normalidade para redução dos riscos de complicações crônicas. No DCCT, a redução de risco de complicações crônicas em pacientes com PC detectável foi observada mesmo após ajustes para níveis de HbA1c (21). No nosso estudo, não identificamos diferenças no controle glicêmico entre pacientes que mantiveram uma secreção residual de insulina e os demais (possivelmente pelo tamanho da amostra), mas a dose de insulina em uso, por quilograma de peso corporal, foi significativamente mais baixa no primeiro grupo.

É interessante citar que observamos maior frequência de doenças autoimunes em pacientes com DM1 e PC detectável após três ou mais anos de doença. Não existem relatos, até o momento, de associações semelhantes. Ao contrário, Vondra e cols. (31) encontraram uma frequência menor de comorbidades autoimunes em pacientes com DM1 e função residual de células beta. São necessários mais estudos para a confirmação desse achado. Entretanto, uma análise multivariada indicou uma possível interferência da duração do DM nesse resultado.

Em conclusão, nossos resultados indicam que a presença de anti-GAD persistentemente positivo e a manutenção de PC detectável podem ser mais do que meros achados em pacientes com DM1 de longa duração. O anti-GAD parece ser não só um marcador de autoimunidade pancreática, mas também de outras comorbidades autoimunes nessa população. Além disso, o PC detectável parece indicar menor necessidade diária de insulina exógena. A importância clínica desses achados ainda é incerta.

Agradecimentos: os autores agradecem à Dra. Flavia R. P. Barbosa pela colaboração científica e a Novo Nordisk pela doação de ampolas de glucagon para avaliação da secreção de peptídeo C sob estímulo. Os principais órgãos de fomento para este trabalho foram a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification. *Diabetes Care*. 2007;42-7.
- Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:146-55.
- Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes*. 2004;53:250-64.
- Rodacki M, Milech A, Oliveira JEP. A secreção residual do peptídeo C faz diferença no tratamento do diabetes melito tipo 1?. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:322-33.
- Wallesteen M, Dahlquist G, Persson B, Landin-Olsson M, Lernmark A, Sundkuist G, et al. Factors influencing the magnitude duration and rate of fall of B-cell function in type I (insulin-dependent) diabetic children followed for two years from their clinical diagnosis. *Diabetologia*. 1988;31:664-9.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Tortora RP, Reis FA, Albernaz MS, Gonçalves MRB. Characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes in a multi-ethnic population. *Diab Res Clin Pract*. 2005;69:22-8.
- Palatnik M, Silva Junior WA, Estalote AC, Oliveira JEP, Milech A, Zago MA. Ethnicity and type 2 diabetes in Rio de Janeiro, Brazil, with a review of the prevalence of the disease in Amerindians. *Human Biology*. 2002;74:533-44.
- Lindholm E, Hallengren B, Agardh CD. Gender differences in GAD antibody-positive diabetes mellitus in relation to age at onset, C-peptide and other endocrine autoimmune diseases. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20:158-64.
- Bárová H, Perusicová J, Hill M, Sterzl I, Vondra K, Masek Z. Anti-GAD-positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti-GAD-negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2004;53:279-86.
- Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, Chan AK, Cusumano JM, Donaghue KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*. 2005;28:2170-5.
- Nunes RC, Almeida MH, Rodacki M, Noé RA, Bencke MR, Oliveira JEP, et al. Prevalência do anti-TPO e anti-21-hidroxilase no paciente diabético tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:461-5.
- Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Fotinou A, Kanariou M, Karayianni C, et al. Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci*. 2009;114:214-20.
- Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res*. 2009;71:201-6.
- Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev*. 2009;8:687-91.
- Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1326-32.
- Zanone MM, Catalfamo E, Pietropaolo SL, Rabbone I, Sacchetti C, Cerutti F, et al. Glutamic acid decarboxylase and ICA512/IA-2 autoantibodies as disease markers and relationship to residual beta-cell function and glycemic control in young type 1 diabetic patients. *Metabolism*. 2003;52:25-9.
- Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC; for the DPT-1 Study Group. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:261-70.
- Decochez K, Keymeulen B, Somers G, Dorchy H, De Leeuw I, Mathieu C, et al. Use of an islet cell antibody assay to identify type 1 diabetic patients with rapid decrease in C-peptide levels after clinical onset. *Belgium Diabetes Registry. Diabetes Care*. 2000;23:1072-8.
- Törn C, Landin-Olsson M, Lernmark A, Palmer JP, Arnqvist HJ, Blohmé G. Prognostic factors for the course of  $\beta$  cell function in autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4619-23.
- Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural history of beta cell function in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:32-9.
- Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26:832-6.
- Hermitte L, Atlan-Gepner C, Mattei C, Dufayet D, Jannot MF, Christofilis MA, et al. Diverging evolution of anti-GAD and anti-IA-2 antibodies in long-standing diabetes mellitus as a function of age at onset: no association with complications. *Diabet Med*. 1998;15:586-91.
- Panero F, Novelli G, Zucco C, Fornengo P, Perotto M, Segre O, et al. Fasting plasma C-peptide and micro- and macrovascular complications in a large clinic-based cohort of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:301-5.
- Sjöberg S, Gjötterberg M, Berglund L, Möller E, Östman J. Residual C-peptide excretion is associated with better long-term glycemic control and slower progress of retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Diabet Complications*. 1991;5:18-22.
- Zerbini G, Mangili R, Luzi L. Higher post-absorptive C-peptide levels in type 1 diabetic patients without renal complications. *Diabet Med*. 1999;16:1048.
- Madsbad S, Lauritzen E, Faber OK, Binder C. The effect of residual beta-cell function on the development of diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1986;3:42-5.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XII. Relationship of C-peptide and diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1990;39:1445-50.
- Gomes MB, Gonçalves MF, Neves R, Cohen C, Albanesi FM. Residual beta-cell function and microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:211-6.
- Sberna P, Valentini U, Cimino A, Sabatti MC, Rotondi A, Crisetig M. Residual B-cell function in insulin-dependent (type I) diabetics with and without retinopathy. *Acta Diabetol Lat*. 1986;23:339-44.
- Dantas JR, Almeida MH, Barone B, Campos F, Kupfer R, Milech A, et al. Avaliação da função pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 1 de acordo com a duração da doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53:64-71.
- Vondra K, Bendlová B, Sterzl I, Vrbíková J, Zamrazil V. Diabetes mellitus in adult patients with type I diabetes shows immunological, functional and clinical differences depending on the presence of autoimmune thyroiditis. *Cas Lek Cesk*. 2007;146(3):267-72.