

A Diabetes Autoimune do Adulto e o seu Diagnóstico Diferencial

Adult Autoimmune Diabetes and its Differential Diagnosis

A. Caetano Raposo¹ 

1 – Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, Barreiro, Portugal.

Resumo

Metade dos novos casos de Diabetes Tipo 1 (DM1) surgem em adultos com mais de 30 anos de idade e quase 40% destes são inicialmente classificados (e tratados) como Diabetes Tipo 2 (DM2); por outro lado, alguns adultos jovens diagnosticados com DM1 podem ter uma forma de diabetes *mellitus* (DM) monogénica e não necessitar de terapêutica com insulina. A classificação do tipo de DM é importante em virtude de ter implicações nas decisões terapêuticas e no prognóstico. Um diagnóstico de DM antes dos 50 anos de idade, antecedentes pessoais de patologias autoimunes, IMC inferior a 25 Kg/m² e crises de cetoacidose, sugerem DM1, enquanto uma DM que surja antes do 35 anos de idade, associada a antecedentes familiares marcados desta patologia (pelo menos em 3 gerações), levanta a suspeita de MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). Se surgirem dúvidas quanto ao tipo de DM, quer num caso recém-diagnosticado, quer em face de uma evolução clínica diferente da esperada numa DM já conhecida (que ponha em causa a classificação inicialmente atribuída), podemos recorrer a alguns exames complementares, nomeadamente a pesquisa de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos e o doseamento do Péptido C ou, eventualmente, o teste genético para formas monogénicas de DM. A presença de anticorpos anti-célula beta (em particular anti-GAD) e níveis séricos muito baixos de Péptido C (< 0,2 nmol/l, com glicemia > 140 mg/dl) são sugestivos de DM1, ao passo que a ausência dos referidos autoanticorpos e níveis de Péptido C ≥ 0,2 nmol/l, são a favor de DM2 ou de MODY.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; classificação; diabetes tipo 1; diabetes tipo 2; MODY; péptido C; autoanticorpos

Abstract

Half of new cases of Type 1 Diabetes (DM1) appear in adults over 30 years of age and almost 40% of these are initially classified (and treated) as Type 2 Diabetes (DM2); on the other hand, some young adults diagnosed with DM1 may have a monogenic form of diabetes *mellitus* (DM) and not require insulin therapy. The classification of the type of DM is important because it has implications for therapeutic decisions and the prognosis of patients. A diagnosis of DM before the age of 50, a personal history of autoimmune pathologies, a BMI of less than 25 kg/m² and crises of ketoacidosis suggest DM1, while a DM that appears before the age of 35 associated with a marked family history (at least in 3 generations) raises the suspicion of MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). If doubts arise regarding the type of DM, either in a newly diagnosed case or in the face of a clinical evolution different from that expected in an already known DM (which calls into question the classification initially assigned), we can resort to some complementary tests, namely research of antibodies against pancreatic islets and C-Peptide measurement or, possibly, genetic testing for monogenic forms of DM. The presence of anti-beta cell antibodies (in particular anti-GAD) and very low serum levels of C peptide (< 0.2 nmol/l, with glycemia > 140 mg/dl) are suggestive of DM1, while the absence of autoantibodies cited and C-peptide levels ≥ 0.2 nmol/l, are in favor of DM2 or MODY.

Keywords: diabetes *mellitus*; classification; type 1 diabetes; type 2 diabetes; MODY; C-Peptide; autoantibodies

Acrónimos e siglas:

A.D.A. (*American Diabetes Association*) – Associação Americana de Diabetes

IAA (*Insulin Autoantibodies*) – Anticorpos anti-insulina

IA-2 (*Islet Antigen 2* ou *Insulinoma Antigen 2*) – Tirosina fosfatase 2 dos ilhéus

DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) – Estudo sobre a relação entre o grau de controlo da diabetes e o aparecimento de complicações tardias (realizado entre 1982 e 1993)

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes Tipo 1

DM2 – Diabetes Tipo 2

EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) – Associação Europeia para o Estudo da Diabetes

GAD65 (*Glutamic Acid Decarboxylase 65*) – Descarboxilase 65 do ácido glutâmico

GRS (*Genetic Risk Score*) – Quantificação do Risco Genético

HNF1α (*Hepatic Nuclear Factor 1 alfa*) – Gene cuja mutação dá origem à MODY 3

HNF4α (*Hepatic Nuclear Factor 4 alfa*) – Gene cuja mutação dá origem à MODY 1

IMC – Índice de Massa Corporal = (BMI – *Body Mass Index*)

LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*) – Diabetes Autoimune Latente do Adulto

MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) – Diabetes de Início na vida Adulta do Jovem

SU – Sulfonilureias

ZnT8 (*Zinc Transporter 8*) – Transportador do zinco na isoforma 8

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

A. Caetano Raposo
Centro Hospitalar Barreiro-Montijo
Av. Movimento das Forças Armadas 79c
2830-003 Barreiro
Portugal
E-mail: caetano.raposo@gmail.com

Sumário:

1. Metade dos novos casos de DM1 ocorre em adultos com mais de 30 anos de idade, muitas vezes não exigindo o tratamento com insulina durante vários meses ou até alguns anos após o diagnóstico, sendo frequentemente classificados como DM2.
2. Muitos casos de Diabetes Monogénica (em particular MODY) são classificados como DM1
3. A classificação correta (DM1, DM2 ou MODY) pode ter implicações na terapêutica e no prognóstico da DM.
4. As sulfonilureias (SU) estão contraindicadas na DM1, por se admitir que aceleram a destruição das células beta.
5. Há critérios clínicos que nos devem fazer suspeitar de DM1 ou de MODY perante uma DM recém-diagnosticada num adulto (ou pôr em causa uma classificação previamente atribuída). O doseamento do Péptido C e a pesquisa de anticorpos anticélula beta podem ajudar a definir o diagnóstico.

> INTRODUÇÃO

O termo diabetes *mellitus* (DM) refere-se a um conjunto de doenças metabólicas (com diferentes etiologias) que têm em comum a hiperglicemia crónica, devido a um défice absoluto ou relativo de insulina. ⁽¹⁾ As suas formas mais comuns são a Diabetes tipo 1 (DM1) e a Diabetes tipo 2 (DM2). A DM1 é causada por uma carência absoluta de insulina (devido à destruição autoimune das células beta do pâncreas), surge em indivíduos mais jovens e com um Índice de Massa Corporal (IMC) mais baixo, necessita mais precocemente de tratamento com insulina e corresponde a 5-10% de todos os casos de DM. ⁽²⁾ A DM2 combina uma carência relativa de insulina com a diminuição da ação desta hormona no organismo, ⁽²⁾ é habitualmente diagnosticada na vida adulta, pode ter uma boa resposta à alteração do estilo de vida e à terapêutica com fármacos não insulínicos ^(3, 4) e afeta 90-95% das pessoas com DM. ⁽²⁾ Contudo, a DM1 e a DM2 são elas próprias grupos heterogéneos, apresentando fenótipos que poderão não ser os tradicionalmente associados a cada um dos referidos tipos de DM, dificultando a sua classificação. ^(2,5,6) Estima-se que 50% dos casos de DM1 surgem após os 30 anos de idade ⁽⁶⁾ e que quase 40% destes são classificados como DM2. ^(2, 4, 7, 8) O aumento generalizado da prevalência da obesidade e do excesso de peso é um contributo importante para esta confusão, sendo aconselhável não deixar de pensar no diagnóstico de DM1 em indivíduos com esta anomalia ponderal. ⁽²⁾ Por outro lado, alguns adultos jovens

diagnosticados como DM1 podem ter formas monogénicas de DM (em particular a MODY), que podem não necessitar da administração de insulina e ter uma abordagem terapêutica completamente diferente. ^(9, 10)

A classificação do tipo de DM é importante para além do interesse académico, em virtude de ter implicações nas decisões terapêuticas e no prognóstico. A escolha da terapêutica da DM pode ser relevante não só quanto à eficácia sobre o controlo glicémico, mas também na preservação da função das células beta dos ilhéus de Langerhans. Admite-se que as sulfonilureias (SU) acelerem a destruição destas células, pelo que estão contraindicadas na DM1. ^(2, 10-13) Por isso, a sobreposição de características clínicas entre as várias formas de DM podem dificultar o exercício de uma boa prática clínica. ^(6, 10, 13, 14)

O objetivo desta revisão é o de aumentar o grau de suspeição dos clínicos para o diagnóstico da DM autoimune do adulto (e para as formas monogénicas de DM) e de lhes facilitar o seu diagnóstico diferencial, através da apresentação de critérios clínicos e laboratoriais. A pesquisa de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos, o doseamento dos níveis séricos de Péptido C (na ausência de hipoglicemia) e os testes genéticos para MODY são os meios laboratoriais atualmente disponíveis.

> ANTICORPOS CONTRA OS ILHÉUS PANCREÁTICOS

Entre 70 e 80% das pessoas recém-diagnosticadas com DM1 apresentam anticorpos contra determinados anti-

génios dos ilhéus pancreáticos, sabendo-se hoje que estes anticorpos estão habitualmente presentes antes do aparecimento da DM. ^(15, 16) Além disso, estes anticorpos também se encontram no soro de 3 a 4% de familiares não diabéticos de doentes com DM1 e em 0,5% da população em geral. ⁽¹⁵⁾

Pouco depois da descoberta dos autoanticorpos contra os ilhéus pancreáticos, verificou-se que a sua presença estava associada a uma evolução clínica diferente em pessoas inicialmente diagnosticadas com DM2. Estes indivíduos eram mais magros, tinham níveis de Péptido C mais baixos e necessitavam mais precocemente de tratamento com insulina. ⁽¹⁷⁾

A presença destes autoanticorpos sugere uma etiologia autoimune para a DM. Na prática clínica, ajuda a identificar os casos de DM1 em pessoas com DM diagnosticada na vida adulta cuja evolução não parece ser típica de DM2. Por outro lado, a sua ausência em indivíduos jovens e com antecedentes familiares marcados de DM1 pode sugerir um MODY. ⁽¹⁷⁾ Assim, a sua pesquisa pode ajudar a distinguir os diferentes tipos de DM. ⁽¹⁶⁾

Atualmente, os anticorpos mais bem caracterizados e validados para uso na prática clínica têm como antígenos alvo a insulina ou alguns componentes da via de secreção desta hormona: 1) a insulina; 2) a descarboxilase 65 do ácido glutâmico - GAD65; 3) a proteína tirosina fosfatase 2 dos ilhéus pancreáticos - **IA-2 (Islet Antigen 2 ou Insulinoma Antigen 2)** e 4) o transportador do zinco na isoforma 8 - **ZnT8**. ^(16, 18)

Anticorpos Anti-insulina – IAA (Insulin Autoantibodies)

Formam-se a partir do reconhecimento de um epítipo na cadeia B da molécula de insulina por um clone de linfócitos TCD8+. São geralmente os primeiros a surgir, mas têm a desvantagem de perder a utilidade nos indivíduos sob tratamento com insulina, em virtude de se encontrarem em quase todas as pessoas duas semanas após o início da referida terapêutica. ⁽¹⁶⁾

Anticorpos Anti-descarboxilase do Ácido Glutâmico – GAD65

Os anticorpos anti-GAD65 estão presentes em 70% dos casos de DM1 na altura do diagnóstico. Esta enzima é uma proteína de membrana que intervém na libertação da insulina, na proliferação das células beta e nos fenómenos anti-apoptóticos.

Anticorpos Anti-tirosina Fosfatase 2 dos Ilhéus – IA-2

É uma proteína transmembranar que participa na regulação da transcrição do gene da insulina. Foi isolada na década de 1990 a partir do lisado de células de insulino-ma. ⁽¹⁹⁾ Os anticorpos anti-IA-2 encontram-se em 58% dos casos de DM1 na altura do diagnóstico, mas surgem mais tarde do que os anticorpos anti-GAD65 e os IAA. ⁽¹⁶⁾

Anticorpos Anti-transportador 8 do Zinco – ZnT8

O zinco é essencial para a formação dos hexâmeros da insulina, pelo que as membranas das células beta apresentam transportadores para este elemento. Os anticorpos anti-ZnT8 são dirigidos a um desses transportadores e estão presentes em 60-80% dos indivíduos com DM1 na altura do diagnóstico. ⁽¹⁶⁾

Sabe-se que a velocidade de progressão da DM1 depende da idade em que ocorre a seroconversão, assim como do número de autoanticorpos detetados e da sua especificidade. À medida que a idade vai avançando, o número de autoanticorpos reconhecidos vai decaindo e a sua concentração sérica baixando, tornando a sua deteção mais improvável. ⁽²⁰⁾ O anticorpo anti-GAD é o mais persistente, pelo que é o que se encontra com mais frequência nos casos de DM1 com início na vida adulta. ^(11, 21) Cada vez mais vemos pessoas com formas atípicas de DM. Por exemplo, indivíduos com fenótipo sugestivo de DM2 mas que são jovens ou apresentam cetoacidose. Nestes casos, assim como na suspeita de formas monogénicas de DM, um teste negativo para o anticorpo anti-GAD (em conjunto com o restante quadro clínico) pode ser de grande auxílio. Em jovens, a ausência destes anticorpos associada a antecedentes familiares marcados de DM constitui um dos critérios para solicitar o teste genético para MODY (HNF1α e HNF4α). O diagnóstico de uma destas formas de MODY pode permitir a suspensão da terapêutica com insulina em pessoas previamente diagnosticadas como DM1. ^(17, 22) Por outro lado, a pesquisa de anticorpos anti-GAD negativa em conjunto com níveis séricos elevados de Péptido C sugere o diagnóstico de DM2.

> PÉPTIDO C

A avaliação da capacidade secretora de insulina pelas células beta do pâncreas pode ser útil na prática clínica, ajudando a classificar a DM, a estratificar o risco de complicações e a tomar decisões terapêuticas. ^(23, 24) O doseamento dos níveis séricos (ou urinários) do Péptido

C tem sido usado como marcador da atividade das células beta, em virtude de este ser lançado no sangue em quantidades equimolares com a insulina mas, ao contrário desta, não ser captado pelo fígado. ^(23, 25, 26)

Além disso, os seus níveis plasmáticos não são diretamente influenciados pelo tratamento com insulina exógena. ^(24, 26) O péptido C é uma cadeia proteica simples com 31 aminoácidos, que resulta da cisão da proinsulina. Esta proteína linear (que contém 3 regiões - A, B e C) vai ser conduzida para os grânulos secretores das células beta, onde se enrola em espiral, permitindo a formação de pontes dissulfeto entre as cadeias A e B, que ficam irreversivelmente ligadas. A função da cadeia C (que fica intercalada entre as cadeias A e B) é proporcionar o alinhamento correto entre as outras duas cadeias, de modo a permitir a formação das referidas ligações intermoleculares nos pontos determinados. A espiral da proinsulina vai sofrer a ação de enzimas proteolíticas que a cortam em 2 pontos, separando o complexo cadeia A/cadeia B (a insulina) da cadeia C (péptido C - *Connection peptide* ou péptido de ligação). ⁽²³⁾

Quando a célula beta é estimulada alguns dos grânulos secretores fundem-se com a membrana celular, libertando quantidades iguais de insulina e de péptido C para o sangue. Em virtude de as veias esplénicas serem tributárias da veia porta, as hormonas libertadas pelo pâncreas têm uma primeira passagem pelo fígado, onde fica retida cerca de 50% da insulina produzida (captada pelos recetores da insulina hepáticos). Pelo contrário, o péptido C tem uma captação hepática desprezível, dirigindo-se praticamente na sua totalidade para a circulação sistémica, sendo eliminado de uma forma mais constante pelo córtex renal do que a insulina. Por isso, os seus níveis plasmáticos traduzem com maior precisão a secreção de insulina do que o doseamento periférico desta hormona. ^(24, 26) Além disso, enquanto a semivida biológica da insulina no sangue é de 5 a 8 minutos, a do péptido C é de aproximadamente 30 minutos, circulando em concentrações cerca de 5 vezes superiores às da insulina. ^(25, 26) Embora se saiba que o péptido C é uma molécula biologicamente ativa, ainda existe muita controvérsia quanto à importância das suas ações fisiológicas no organismo humano. ⁽²⁵⁾

A avaliação da capacidade secretora de insulina, estimada através do doseamento dos níveis séricos de Péptido C, pode ajudar a definir o tipo de DM (DM1, DM2 ou MODY) na avaliação de uma apresentação com anticorpos negativos, prever a necessidade de iniciar tratamento com insulina, estratificar o risco de complicações microvasculares e/ou de hipoglicemia ou presumir a resposta da DM às terapêuticas não insulínicas. ⁽²⁴⁾ Se os

níveis de Péptido C indicarem a persistência de uma secreção significativa de insulina 3 a 5 anos após o diagnóstico da DM, estaremos provavelmente em presença de uma DM2 ou de uma MODY; pelo contrário, níveis plasmáticos de Péptido C muito baixos (< a 0,2 nmol/l) confirmam um déficit absoluto de insulina, sugerindo o diagnóstico de uma DM1 e aconselhando as respetivas estratégias terapêuticas, ^(24, 26) nomeadamente em indivíduos com DM já sob tratamento com insulina. ^(26, 27)

No estudo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), destinado a avaliar o impacto do controlo intensivo da DM sobre o aparecimento das suas complicações tardias (realizado entre 1982 e 1993), os indivíduos com níveis de Péptido C > 0,2 nmol/l apresentaram menor incidência de complicações microvasculares, presumivelmente por conseguirem manter um controlo glicémico mais estável (devido à sua maior reserva pancreática). Por outro lado, níveis mais elevados de Péptido C podem ser um marcador de insulinoresistência e de síndrome metabólica. Assim, os níveis plasmáticos baixos de Péptido C estão associados a um maior risco de complicações microvasculares, enquanto os níveis elevados se aliam às complicações macrovasculares. ⁽²⁴⁾

Contudo, em certas circunstâncias os seus níveis plasmáticos podem estar falsamente elevados. Em virtude de o Péptido C ser metabolizado principalmente no córtex renal, a sua eliminação pode ser dificultada se houver patologia do rim, provocando valores elevados no plasma. Por outro lado, um doente com DM1 que seja obeso pode apresentar níveis normais ou até elevados de Péptido C na altura do diagnóstico da DM (devido à insulinoresistência), evoluindo posteriormente para um déficit absoluto de insulina. ⁽²⁶⁾

Outro aspeto é o valor da glicemia no momento em que é colhido sangue para o doseamento do Péptido C, em virtude de a hipoglicemia suprimir a libertação da insulina. Na prática clínica, uma colheita de sangue aleatória em que o doente não esteja em jejum parece ser o método mais adequado. ⁽²⁶⁾ Em face de uma glicemia superior a 140 mg/dl (> 7,8 mmol/l) o nível plasmático de Péptido C deve ser considerado como "estimulado". ⁽²³⁾

Em resumo, níveis plasmáticos muito baixos (< 0,2 nmol/l) de Péptido C (na ausência de hipoglicemia), quer na altura do diagnóstico quer no decorrer da DM, confirma uma carência grave de insulina, sugerindo DM1. Por outro lado, níveis mais elevados de Péptido C (traduzindo a persistência de uma secreção significativa de insulina), sugerem DM2 ou MODY. ^(24, 26) Apesar de o doseamento do Péptido C não ser de grande auxílio na distinção entre DM2 e MODY, ⁽²⁶⁾ níveis plasmáticos > 0,6 nmol/l são mais característicos da DM2. ^(8, 11-13, 23) Contudo, a interpre-

tação de níveis elevados de Péptido C pode tornar-se duvidosa, principalmente em indivíduos obesos ou com outras características de insulinoresistência e nas fases precoces da DM1. ⁽²⁶⁾ A utilização do Péptido C na classificação da DM deve ser sempre integrada no contexto clínico e nos antecedentes familiares.

Num indivíduo metabolicamente normal, os níveis de Péptido C em jejum situam-se entre 0,3 e 0,6 nmol/ l, subindo para 1,0 a 3,0 nmol/ l no período pós-prandial. Valores mais elevados são observados em pessoas com excesso de peso ou obesidade. ⁽²⁵⁾

Péptido C: 1 nmol/ l = 1 pmol/ ml = 1000 pmol/ l = 3,0 ng/ ml ⁽²⁴⁾ = 3,0 µg/ l

> ESTUDOS GENÉTICOS

A DM1 é uma doença poligénica com uma baixa penetração, pelo que nem todos os indivíduos portadores de determinado genótipo irão desenvolver a doença; contudo, o risco de vir a ter DM1 é mais elevado nas pessoas com maior predisposição genética (ou *Genetic Risk Score* - GRS - mais elevado). ^(11, 16)

Apesar de terem sido identificadas mais de 50 alterações genéticas que podem contribuir para o desenvolvimento da DM1, os haplótipos HLA-DR3 e HLA-DR4 são os que determinam maior risco ⁽¹¹⁾ e que estão mais associados ao aparecimento

de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos. Mais de 90% dos casos de DM1 têm pelo menos um destes haplótipos e cerca de 30% têm ambos ^(16, 28) Embora os testes genéticos tenham o potencial de auxiliar o diagnóstico da DM1 em casos duvidosos, eles ainda não estão disponíveis na prática clínica. Além disso, um estudo vocacionado para distinguir a DM1 da DM2, com base em critérios clínicos e laboratoriais, revelou que o uso de testes genéticos trazia apenas um benefício modesto para a classificação da DM. ^(9, 11)

Ao contrário da DM1 e da DM2, para as quais não existe ainda um teste que permita confirmar o diagnóstico, para as formas monogénicas de DM os testes genéticos são altamente sensíveis e específicos. ^(29, 30) Entre as várias formas monogénicas de DM a MODY é, de longe, a mais frequente, sendo responsável por 2 a 5% de todos os casos de DM na Europa. ⁽¹⁰⁾ O teste genético para MODY deve ser ponderado em adultos jovens diagnosticados com DM que não apresentem um quadro clínico típico nem de DM1 nem de DM2, tenham antecedentes familiares carregados de DM e cuja pesquisa de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos seja negativa. ⁽²⁾

> DISTINGUIR ENTRE DM1 E DM2

Na maioria dos casos, a distinção entre DM1 e diabetes DM2 não costuma ser difícil, mas alguns indivíduos não conseguem ser claramente classificados na altura do diagnóstico. ⁽²⁾ Enquanto o diagnóstico correto da DM1 em indivíduos com menos de 20 anos de idade se faz geralmente sem dificuldade (uma vez que corresponde a mais de 85% dos casos de DM neste grupo etário), a sua identificação em adultos com mais de 30 anos pode ser desafiante, em virtude da sua baixa prevalência (< 5%) nesta população. ⁽⁴⁾ Contudo, a idade da pessoa no momento em que a DM é diagnosticada não pode ser o único critério para a sua classificação, em virtude de sabermos hoje que nem todas as crianças com DM têm DM1 e que nem todas formas de DM diagnosticadas na vida adulta são DM2. ⁽¹¹⁾ De facto, os aspetos clínicos vulgarmente usados como discriminatórios para classificar a DM têm sido pouco estudados em adultos, pelo que carecem de evidência científica, ⁽³¹⁾ mas a avaliação metabólica, imunológica e genética destes 2 tipos (aparentemente distintos) de DM também tem revelado inconsistências.

Dados epidemiológicos revelam que 50% dos novos casos de DM1 surgem em adultos, embora muitos deles não requeiram tratamento com insulina na altura do diagnóstico e tenham um início mais insidioso da hiperglicemia, pelo que são muitas vezes classificados (e tratados) como DM2, sendo o risco de erro na classificação da DM tanto maior quanto mais elevada for a idade. ^(4, 6)

¹¹⁾ Um estudo recente revelou que 38% dos novos casos de DM1 diagnosticados em adultos foram inicialmente classificados como DM2, ⁽¹¹⁾ tendo sido identificados vários motivos para este erro por parte dos profissionais de saúde: 1) não ter a noção de que a DM1 não surge apenas em crianças e adolescentes; 2) a grande maioria dos novos casos de DM nos adultos ser DM2; 3) os critérios clínicos típicos, nomeadamente o IMC e a presença de componentes de síndrome metabólica não serem bons discriminadores, principalmente devido ao aumento da prevalência da obesidade na população em geral; 4) as características clínicas da DM1 do adulto poderem simular as da DM2 e 5) o desconhecimento da importância dos biomarcadores (péptido C e anticorpos anti-célula beta) na distinção entre DM1 e DM2. ⁽¹¹⁾ Uma vez que a perda de função das células beta tende a ser mais lenta à medida que a idade do diagnóstico da DM aumenta, a DM autoimune do adulto pode ser metabolicamente difícil de distinguir da DM2. ⁽³²⁾

Assim, a diabetes de etiologia autoimune com início na vida adulta surge como uma forma prevalente de DM

na Europa. ⁽⁶⁾ Muitos destes indivíduos não se distinguem facilmente daqueles que têm DM2; contudo, tendem a ser mais novos e mais magros e apresentam geralmente anticorpos contra os ilhéus pancreáticos, principalmente anticorpos anti-GAD. ^(6, 20, 21, 33) O termo LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of the Adult*) foi criado para descrever a forma de DM autoimune do adulto que não necessita de tratamento com insulina durante pelo menos 6 meses após o diagnóstico, ^(13, 34) que foi classificada pela OMS como uma entidade nosológica independente da DM1. ⁽¹⁾ Embora não haja consenso quanto aos critérios que definem este subtipo de DM, consideram-se habitualmente 1) presença de anticorpos anti-GAD, 2) idade superior a 35 anos na altura do diagnóstico da DM e 3) não haver necessidade de tratamento com insulina nos primeiros 6 a 12 meses após o diagnóstico. ⁽¹⁾ No entanto, muitos autores e clínicos põem em causa a evidência para distinguir a LADA como uma entidade distinta e propõem que esta e a DM1 "clássica" sejam consideradas apenas como os 2 extremos opostos da DM de etiologia autoimune. ^(32, 35) A Associação Americana de Diabetes (ADA - *American Diabetes Association*) considera todas as formas de DM cuja etiologia seja devida à destruição autoimune das células beta do pâncreas (incluindo a "LADA") como DM1. ⁽²⁾ De facto, parece haver um contínuo entre os diferentes ritmos de destruição das células beta, ^(6, 35, 36) pelo que pode ser preferível usar a expressão mais abrangente "diabetes autoimune do adulto" ou (atendendo à fisiopatologia comum) designá-las por DM1.

As pessoas com DM1 desenvolvem mais rapidamente um défice grave de insulina, com instabilidade glicémica e risco de cetoacidose, apresentando uma fraca resposta às terapêuticas não insulínicas, pelo que devem iniciar tratamento com insulina a curto prazo. Pelo contrário, na DM2 continua a haver uma produção de quantidades substanciais de insulina pelas células beta, permitindo glicemias mais estáveis e uma boa resposta às terapêuticas que não incluem a insulina. ⁽³¹⁾

Os novos casos de DM1 em adultos podem apresentar-se com sintomatologia aguda (entre 1 a 4 semanas) ou como um processo de evolução mais lenta que pode ser confundido com a DM2. Embora seja característico da DM1 uma carência marcada de insulina, alguns adultos com este tipo de DM mantêm a secreção desta hormona durante vários anos após o diagnóstico, dificultando a sua classificação. ⁽¹²⁾

Na realidade, o ritmo de destruição das células beta na DM1 é muito variável, ^(2,5,37) sendo habitualmente mais rápido nos grupos etários mais baixos (que apresentam muitas vezes cetoacidose na altura do diagnóstico e

iniciam desde logo tratamento com insulina) e mais lento quando a DM1 surge na vida adulta, protelando muitas vezes o início da terapêutica com insulina durante vários meses ou até por alguns anos. ^(2, 38) Em virtude do declínio da função das células beta ser mais lento na diabetes autoimune do adulto do que na DM1 "clássica" (embora seja mais rápido do que na DM2), muitos indivíduos com esta forma de DM respondem inicialmente às terapêuticas hipoglicemiantes não insulínicas, mas esta resposta irá ser cada vez mais fraca à medida que a degradação das células beta for progredindo. ⁽³⁾ Além disso, demonstrou-se que os níveis de Péptido C desceram mais lentamente nas pessoas que receberam insulina, comparativamente às tratadas com sulfonilureias (SU), ⁽¹⁷⁾ admitindo-se que esta terapêutica tenha uma ação negativa sobre as células beta, pelo que o uso de SU é atualmente desaconselhado na DM autoimune do adulto. ⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Por isso, classificar um adulto com uma DM recém-diagnosticada pode ser desafiante, se o indivíduo apresentar algumas características compatíveis com a DM1 e outras com a DM2. ⁽¹²⁾ Alguns aspetos clínicos podem fazer suspeitar de que se trate de uma DM1 e não de uma DM2 (ou pôr em causa uma classificação previamente atribuída). A idade na altura do diagnóstico da DM e o tempo que decorreu até ter sido iniciado tratamento com insulina revelaram-se os critérios com maior poder discriminatório. ⁽³¹⁾ Embora as pessoas com DM1 tenham tendência a ter IMC mais baixos, este parâmetro pouco ajudou na distinção entre os 2 tipos de DM. ⁽³¹⁾ Os antecedentes pessoais ou familiares de patologias autoimunes (nomeadamente, tiroidite de Hashimoto, doença celíaca e vitíligo), assim como a presença de DM1 num ascendente direto, aumentam a probabilidade de estarmos perante uma DM autoimune. ⁽¹¹⁾ O agravamento do controlo glicémico sob terapêutica não insulínica e/ ou o início de tratamento com insulina dentro de 3 anos após o diagnóstico da DM também sugerem tratar-se de DM1. ⁽¹¹⁾ Contudo, numa reunião de consenso entre a Associação Americana de Diabetes (ADA) e a sua congénere europeia (EASD) em 2021, foi assumido que uma idade mais jovem (inferior a 35 anos) na altura do diagnóstico da DM era a característica que mais fortemente estava associada à DM1, enquanto um IMC abaixo de 25 Kg/m², a perda de peso não intencional, a cetoacidose e um valor de glicemia superior a 360 mg/dl, tinham um poder discriminatório mais fraco. ⁽¹²⁾ Por outro lado, uma progressão mais rápida (inferior a 3 anos) para a terapêutica com insulina revelou-se fortemente sugestiva de DM1, em qualquer idade. (Quadro I) ⁽¹²⁾

Quadro I - Características clínicas suspeitas de DM1 (AABBCC).

- Autoanticorpos anti-célula beta e/ou antecedentes pessoais de doenças autoimunes.
- Idade da pessoa (*Age*): a DM de etiologia autoimune é mais frequente em indivíduos < 50 anos de idade (excluir MODY se idade < 35 anos).
- Antecedentes Familiares (*Background*) de DM1 ou de outras doenças autoimunes.
- IMC (*BMI*) < 25 Kg/ m².
- Controlo glicémico:
 - A1c em agravamento (sem terapêutica com insulina);
 - Início da insulinoaterapia < 3 anos após o diagnóstico;
 - Péptido C < 0,2 nmol/ l (< 0,60 ng/ ml).
- Cetoacidose na altura do diagnóstico da DM ou em caso de omissão da terapêutica com insulina.

Um estudo realizado no Reino Unido confirmou que a conjugação de aspetos clínicos com determinados parâmetros laboratoriais (num total de 5 variáveis) consegue uma maior precisão em identificar os casos de DM1 com necessidade de terapêutica com insulina a curto prazo, em indivíduos caucasianos com idade entre os 18 e os 50 anos na altura do diagnóstico da DM. ⁽⁹⁾

Em resumo, uma idade mais jovem na altura do diagnóstico da DM, um IMC < 25 Kg/m² e uma necessidade mais precoce de tratamento com insulina (< 3 anos) após o diagnóstico, parecem ser os aspetos com maior poder discriminatório entre DM1 e DM2, ^(9, 11, 31) a favor da DM1. A presença de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos (em particular os Ac. anti-GAD) e de níveis baixos de Péptido C (na ausência de hipoglicemia) apontam no mesmo sentido. Contudo, compete sempre ao médico, com base nos referidos critérios clínicos e laboratoriais, fazer o diagnóstico que lhe parece mais provável.

Em face destes resultados, torna-se mais evidente a necessidade urgente em desenvolver e validar critérios que permitam distinguir com mais facilidade a DM1 da DM2. ^(11, 31)

> DISTINGUIR ENTRE A DM1 E A MODY

Em 1960 foi relatada uma forma ligeira de DM em crianças, adolescentes e adultos jovens não obesos, cujas glicemias em jejum e pós-prandiais melhoravam ou normalizavam após a terapêutica com uma SU. ^(42, 43) Em 1974 foi criado o termo *Maturity Onset Diabetes of the Young* (Diabetes de Início na vida Adulta do Jovem), que passou a ser conhecido pelo acrónimo MODY, ^(43, 44) para mencionar este tipo de DM que surgia em indivíduos jovens mas que se apresentava e evoluía de um modo que fazia lembrar a DM “não-insulinodependente” do adulto ⁽³⁰⁾ (atualmente classificada como DM2).

A designação de MODY engloba um conjunto heterogéneo de formas monogénicas de DM (geralmente hetero-

zigóticas), de transmissão autossómica dominante, caracterizado por DM sem cetose mas devido a um défice na secreção de insulina, que é diagnosticada habitualmente antes dos 25 anos de idade. ⁽⁴³⁾ Até agora foram descritas mutações em pelo menos 14 genes relacionados com a função da célula beta, em diferentes cromossomas; ^(10, 30) contudo, os genes mais frequentemente afetados (responsáveis pela grande maioria dos casos de MODY) são o HNF4A (MODY 1), o da Glucocinase (MODY 2) e o HNF1A (MODY 3), ^(2, 10, 30) embora as prevalências referidas na literatura variem consoante o país.

A MODY 3 (provocada por mutação do gene HNF1A) é um dos tipos mais prevalentes de MODY (30 a 60%), provocando uma hiperglicemia de agravamento progressivo com risco de complicações microvasculares semelhante à DM1 e à DM2. A MODY 3, assim como a mais rara MODY 1 (5 a 10%), conferem uma grande sensibilidade à ação anti-hiperglicémica das SU, ⁽⁴⁵⁾ sendo este o tratamento de primeira linha em ambas as situações, embora algumas pessoas venham a necessitar de terapêutica com insulina após a progressão da doença. ⁽¹⁰⁾ Estudos mais recentes ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ referem os benefícios da terapêutica com Análogos do GLP-1 em pessoas com MODY 3.

Em contraste com os outros tipos de MODY, os indivíduos com mutação heterozigótica do gene da glucocinase (MODY 2), responsável por 30 a 60% dos casos de MODY, regulam adequadamente a secreção de insulina mas têm um limiar de glicemia mais elevado, pelo que apresentam hiperglicemias ligeiras em jejum (habitualmente < 145 mg/ dl) e Hgb A1c < 7,5%. ⁽²⁾ Como o grau de hiperglicemia não é suficiente para provocar sintomatologia de natureza osmótica, na maioria dos casos a anomalia é detetada quando são realizadas análises por outro motivo. Em virtude de não estar associada a complicações microvasculares (assim como a ausência de resposta a doses baixas de insulina ou aos antidiabéticos orais) não está indicado iniciar qualquer terapêutica, ^(2, 30) eventualmente durante uma gravidez. ^(10, 49)

As MODY podem ser confundidas com a DM1, em virtude de serem diagnosticadas em idades mais jovens, ⁽⁹⁾ pensando-se que correspondam a cerca de 4% dos casos de DM descobertos antes dos 30 anos de idade. A probabilidade de a DM ser monogénica sobe para 20% neste grupo etário se a pesquisa de anticorpos anticélula beta for negativa e se os níveis de Péptido C não estiverem diminuídos. ⁽⁹⁾

Assim, um valor plasmático de Péptido C igual ou superior a 0,2 nmol/ l (\geq 0,60 ng/ml) num indivíduo com DM diagnosticada antes dos 30 anos de idade e com mais de 3 anos de duração, foi sugerido como critério para realizar o teste genético para MODY. ^(26, 27)

Uma idade inferior a 35 anos na altura do diagnóstico da DM, associado a antecedentes familiares de DM ao longo de pelo menos 3 gerações, deve levantar a suspeita de MODY. ^(2, 50) O uso de biomarcadores, nomeadamente a pesquisa de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos e o doseamento do Péptido C, podem ajudar a decidir se está ou não indicado solicitar o teste genético para MODY. ⁽²⁾

O anticorpo anti-GAD é o mais persistente, pelo que é o que se encontra com mais frequência nos casos de DM1 com início na vida adulta. ⁽¹¹⁾ A prevalência dos outros anticorpos contra os ilhéus pancreáticos tende a baixar com a idade. ⁽¹¹⁾

Embora os vários tipos de MODY estejam associados a uma diminuição da função das células beta, persiste sempre alguma secreção de insulina, o que permite diferenciá-las da DM1. ⁽⁵⁰⁾ Assim, a necessidade de doses baixas de insulina (abaixo de 0,5 UI/ Kg/ dia) pelo menos 3 a 5 anos após o diagnóstico da DM, a ausência de cetoacidose em caso de omissão da terapêutica com insulina ou níveis séricos de Péptido C iguais ou superiores a 0,2 nmol/ l ($\geq 0,60$ ng/ ml) devem fazer ponderar o diagnóstico de MODY (Quadro II). ⁽⁵⁰⁾

Quadro II - Características clínicas suspeitas de MODY.

- Idade < 35 anos na altura do diagnóstico da DM.
- Antecedentes Familiares marcados de DM (em ≥ 3 gerações).
- Pesquisa de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos Negativa (anti-GAD).
- Produção endógena de insulina > 3 anos após o diagnóstico da DM:
 - Péptido C $\geq 0,2$ nmol/ l ($\geq 0,60$ ng/ ml);
 - Não haver cetoacidose em caso de omissão da terapêutica com insulina;
 - Necessidade de doses baixas de insulina (< 0,5 UI/ Kg/ dia).

Em resumo, deve ser considerado o diagnóstico de MODY em indivíduos com DM diagnosticada antes dos 35 anos de idade, com um quadro clínico atípico para DM1 e para DM2 e que tenham antecedentes familiares carregados para DM, ⁽⁵⁰⁾ na ausência de anticorpos contra os ilhéus pancreáticos e perante a evidência de produção endógena de insulina mais de 3 a 5 anos após o aparecimento da DM. ^(2,30,50) Nestes casos deve ser ponderada a realização de teste genético para MODY. ⁽⁵¹⁾

> CONCLUSÃO

A classificação adequada da DM na altura do diagnóstico nem sempre é fácil, sendo frequente a ocorrência de erros; principalmente, ao diagnosticar DM2 em adultos que na realidade têm DM1 e classificar como DM1 muitos dos casos de MODY. Embora metade dos novos ca-

sos de DM1 surjam em adultos com mais de 30 anos de idade, quase 40% destes são inicialmente classificados (e tratados) como DM2.

Como a definição do tipo de DM pode ter implicações nas decisões terapêuticas, uma classificação errada pode comprometer o exercício de uma boa prática clínica, prejudicando o controlo glicémico e o prognóstico da pessoa com DM. A idade na altura do diagnóstico não pode ser o único critério para a classificação da DM, sendo aconselhável incluir outros aspetos clínicos e alguns parâmetros laboratoriais que possam ajudar a diagnosticar corretamente o tipo de DM. Uma idade mais jovem e um IMC mais baixo, antecedentes pessoais ou familiares de patologias autoimunes, crises de cetoacidose e o início de tratamento com insulina dentro de 3 anos após o diagnóstico da DM, são sugestivos de DM1. Se a idade da pessoa na altura do diagnóstico da DM for inferior a 35 anos, se houver antecedentes familiares desta patologia em pelo menos em 3 gerações e o controlo glicémico for conseguido com doses baixas de insulina, deve-se suspeitar de MODY. Em caso de dúvida é possível recorrer a alguns exames laboratoriais, nomeadamente a pesquisa de anticorpos anti-célula beta e o doseamento do Péptido C ou, eventualmente, o teste genético para formas monogénicas de DM. A positividade para os referidos autoanticorpos (em particular o anti-GAD) e níveis séricos de Péptido C < 0,2 nmol/l (com glicemia > 140 mg/ dl) são sugestivos de DM1, enquanto a ausência destes autoanticorpos e níveis de Péptido C $\geq 0,2$ nmol/l são a favor de DM2 ou de MODY. Neste momento, estão disponíveis testes genéticos com grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das formas monogénicas de DM, sendo provável que num futuro próximo este tipo de testes permita também confirmar o diagnóstico de DM1.

O objetivo deste artigo é alertar para o facto de algumas pessoas não apresentarem um fenótipo coincidente com o tipo de DM que na realidade têm e aumentar o grau de suspeição dos clínicos relativamente à DM autoimune do adulto, quer em DM recém-diagnosticadas, quer em casos de DM já conhecida mas cuja evolução ponha em causa a classificação inicialmente atribuída. Mais raramente (principalmente em adultos jovens), deve ser considerado o diagnóstico de uma forma monogénica de DM.

Apesar de terem sido publicadas propostas de algoritmos de diagnóstico para distinguir a DM1 do adulto da DM2 e das MODY, ^(12, 13) não existem ainda *guidelines* que permitam classificar com rigor todos os casos de DM, competindo ao médico, com base nos critérios clínicos e laboratoriais que foram apresentados, fazer o diagnóstico que lhe parecer mais provável. <

Conflitos de Interesses e Patrocínios/Conflicts of Interests and Sponsorships:

O autor declara a inexistência de conflitos de interesses e de patrocínios./The author declares no conflicts of interests or sponsorship.

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization, editor. Classification of Diabetes Mellitus 2019. ISBN: 978-92-4-151570-2
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al.; American Diabetes Association. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S19-S40. *Diabetes Care*. 2023 Sep 1; 46(9): 1715. doi: 10.2337/dc23-ad08. Erratum for: *Diabetes Care*. 2023 Jan 1; 46(Suppl 1): S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.
- O'Neal KS, Johnson JL, Panak RL. Recognizing and Appropriately Treating Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Spectr*. 2016 Nov; 29(4): 249-252. doi: 10.2337/ds15-0047.
- Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb; 6(2):122-129. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5.
- Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, Steck AK, Vehik K, Weedon M, Balasubramanyam A, Dabelea D. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020 Oct; 63(10): 2040-2048. doi: 10.1007/s00125-020-05211-7.
- Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al.; Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013 Apr; 36(4): 908-13. doi: 10.2337/dc12-0931. Epub 2012 Dec 17. Erratum in: *Diabetes Care*. 2014 May;37(5):1494.
- Munõz C, Floreen A, Garey C et al. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives. *Clin Diabetes* 2019; 37: 276-281.
- Muñoz C, Floreen A, Garey C, Karlya T, Jelley D, Alonso GT, McAuliffe-Fogarty A. Misdiagnosis and Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: Patient and Caregiver Perspectives. *Clin Diabetes*. 2019 Jul; 37(3): 276-281. doi: 10.2337/cd18-0088.
- Lynam A, McDonald T, Hill A, Dennis J, Oram R, Pearson E, Weedon M, Hattersley A, Owen K, Shields B, Jones A. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. *BMJ Open*. 2019 Sep 26; 9(9): e031586. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031586.
- Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Jan; 37(1): 13-21. doi: 10.12701/yujm.2019.00409.
- Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, Buzzetti R, Dabelea D, Gillespie KM, et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*. 2021 Nov; 44(11): 2449-2456. doi: 10.2337/dc21-0770.
- Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021 Nov; 44(11): 2589-2625. doi: 10.2337/dci21-0043.
- Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct; 69(10): 2037-2047. doi: 10.2337/dbi20-0017.
- Lopes M. Diabetes Inaugural em Adultos Jovens: Descrição de um Caso Clínico. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2023; 18(2): 81-85.
- Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994 Nov 24;331(21):1428-36. doi: 10.1056/NEJM199411243312107.
- Ramalho S, Nortadas R. Anticorpos na Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2021; 16(2): 73-79
- Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan; 95(1): 25-33. doi: 10.1210/jc.2009-1365.
- Wenzlau JM, Hutton JC. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Oct; 13(5): 608-15. doi: 10.1007/s11892-013-0405-9.
- Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999 Jan; 42(1): 3-14. doi: 10.1007/s001250051105.
- Urrutia I, Martínez R, Calvo B, Saso-Jiménez L, González P, Fernández-Rubio E, et al. Autoimmune Diabetes From Childhood to Adulthood: The Role of Pancreatic Autoantibodies and HLA-DRB1 Genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Oct 18; 108(11): e1341-e1346. doi: 10.1210/clinem/dgad277. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 18; 109(2): e879. doi: 10.1210/clinem/dgad609.
- 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 Apr; 30(4): 932-8. doi: 10.2337/dc06-1696.
- Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3191-2. doi: 10.2337/diacare.26.11.3191-a.

23. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, Buzzetti R. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Oct; 24(10):1912-1926. doi: 10.1111/dom.14785.
24. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017 Jun; 8(3): 475-487. doi: 10.1007/s13300-017-0265-4.
25. Yosten GL, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014 Dec 1; 307(11): E955-68. doi: 10.1152/ajpendo.00130.2014.
26. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med*. 2013 Jul;30(7):803-17. doi: 10.1111/dme.12159.
27. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care*. 2012 Jun; 35(6): 1206-12. doi: 10.2337/dc11-1243.
28. Morran MP, Vonberg A, Khadra A, Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med*. 2015 Apr;42:42-60. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.004.
29. Yang Y, Chan L. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 2016 Jun; 37(3): 190-222. doi: 10.1210/er.2015-1116.
30. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec; 23(8): 1188-1211. doi: 10.1111/pedi.13426.
31. Shields BM, Peters JL, Cooper C, Lowe J, Knight BA, Powell RJ, Jones A, Hyde CJ, Hattersley AT. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2015 Nov 2; 5(11): e009088. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009088.
32. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016 Jan;59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z.
33. Fadiga L, Saraiva J, Catarino D, Frade J, Melo M, Paiva I. Adult-onset autoimmune diabetes: comparative analysis of classical and latent presentation. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Dec 3; 12(1): 107. doi: 10.1186/s13098-020-00616-1.
34. 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 Aug; 24(8): 1460-7. doi: 10.2337/diacare.24.8.1460.
35. Redondo MJ. LADA: Time for a New Definition. *Diabetes* 2013; 62: 339-340
36. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
37. Hao W, Gitelman S, DiMeglio LA, Boulware D, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Fall in C-Peptide During First 4 Years From Diagnosis of Type 1 Diabetes: Variable Relation to Age, HbA1c, and Insulin Dose. *Diabetes Care*. 2016 Oct; 39(10): 1664-70. doi: 10.2337/dc16-0360.
38. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, Salmela PI, Knip M. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Sep; 23(9): 1326-32. doi: 10.2337/diacare.23.9.1326.
39. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun; 93(6): 2115-21. doi: 10.1210/jc.2007-2267.
40. Brophy S, Davies H, Mannan S, Brunt H, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;2011(9):CD006165. doi: 10.1002/14651858.CD006165.pub3.
41. Corte Real A, Louro J, Ricciulli M. Latent Autoimmune Diabetes of the Adult – Revisão de uma Entidade Subdiagnosticada. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2022; 17(4): 154-163
42. FAJANS SS, CONN JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes*. 1960 Mar-Apr; 9: 83-8. doi: 10.2337/diab.9.2.83.
43. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001 Sep 27;345(13):971-80. doi: 10.1056/NEJMra002168.
44. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011 Aug; 34(8): 1878-84. doi: 10.2337/dc11-0035. Fajans SS,
45. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corral RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med*. 2000 Jul;17(7):543-5. doi: 10.1046/j.1464-5491.2000.00305.x.
46. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, Pedersen O, Faber J, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014 Jul; 37(7): 1797-805. doi: 10.2337/dc13-3007
47. Fantasia KL, Steenkamp DW. Optimal Glycemic Control in a Patient With HNF1A MODY With GLP-1 RA Monotherapy: Implications for Future Therapy. *J Endocr Soc*. 2019 Oct 3; 3(12): 2286-2289. doi: 10.1210/je.2019-00278.

48. Østoft SH. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young -pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015 Sep; 62(9): B4860.
49. Udler MS, Powe CE, Austin-Tse CA. Case 6-2020: A 34-Year-Old Woman with Hyperglycemia. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8): 745-753. doi: 10.1056/NEJMcpc1913475.
50. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Ame-miya A, Eds. *GeneReviews* (Internet). University of Washington, Seattle; Seattle (WA). 2018; May 24
51. Guidelines For Genetic Testing In MODY. *Diabetes Gene*. 2023: Available at: <https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/guidelines-for-genetic-testing-in-mody/>