



O USO DOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE TIPO 4 NA PRESERVAÇÃO DE CÉLULAS B PANCREÁTICA ATRAVÉS DA DOSAGEM DE PEPTÍDEO C EM PACIENTES COM DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo: O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma condição que combina características do Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, afetando 2% a 12% dos pacientes com diabetes. O diagnóstico é baseado no início em idade adulta, presença de autoanticorpos das ilhotas e independência da insulina. A terapia com insulina é essencial quando o peptídeo C é indetectável, mas o LADA geralmente tem uma progressão mais lenta para a dependência de insulina. Estudos estão investigando o uso de inibidores da dipeptidil peptidase tipo 4 (I-DPP4) para controlar a glicemia e preservar as células β em pacientes com LADA. Uma revisão de estudos identificou potencial promissor desses medicamentos na preservação das células β pancreáticas, incluindo aumento do peptídeo C basal com Linagliptina e manutenção dos níveis com Sitagliptina, especialmente quando combinada com outras terapias. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses achados e entender melhor seu papel no tratamento do LADA.

Descritores: LADA, Peptídeo C, Insulina, Inibidores da Dipeptidil Peptidase Tipo 4.

The use of dipeptidyl peptidase type 4 inhibitors in the preservation of pancreatic β cells through C-peptide measurement in patients with latent autoimmune diabetes in adults: a systematic review

Abstract: Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is a condition that combines features of Type 1 and Type 2 Diabetes, affecting 2% to 12% of patients with diabetes. Diagnosis is based on adult onset, presence of islet autoantibodies, and insulin independence. Insulin therapy is essential when C-peptide is undetectable, but LADA generally has a slower progression to insulin dependence. Studies are investigating the use of dipeptidyl peptidase type 4 (I-DPP4) inhibitors to control glycemia and preserve β -cells in patients with LADA. A review of studies identified promising potential of these medications in preserving pancreatic β cells, including increasing basal C-peptide with Linagliptin and maintaining levels with Sitagliptin, especially when combined with other therapies. However, more studies are needed to confirm these findings and better understand its role in the treatment of LADA.

Descriptors: LADA, C-peptide, Insulin, Type 4 Dipeptidyl Peptidase Inhibitors.

El uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 en la preservación de las células β pancreáticas mediante la dosificación de péptido C en pacientes con diabetes autoinmune latente en adultos: revisión sistemática

Resumen: La diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) es una afección que combina características de la diabetes tipo 1 y tipo 2 y afecta entre el 2% y el 12% de los pacientes con diabetes. El diagnóstico se basa en el inicio en la edad adulta, la presencia de autoanticuerpos de los islotes y la independencia de la insulina. La terapia con insulina es esencial cuando el péptido C es indetectable, pero LADA generalmente tiene una progresión más lenta hacia la dependencia de insulina. Los estudios están investigando el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (I-DPP4) para controlar la glucemia y preservar las células β en pacientes con LADA. Una revisión de los estudios identificó el potencial prometedor de estos medicamentos para preservar las células β pancreáticas, incluido el aumento del péptido C basal con linagliptina y el mantenimiento de los niveles con sitagliptina, especialmente cuando se combinan con otras terapias. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y comprender mejor su papel en el tratamiento de LADA.

Descritores: LADA, Péptido C, Insulina, Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa Tipo 4.

José Fernando Marranghello Maluf

Graduando na Universidade Nove de Julho - UNINOVE - Campus Vergueiro.

E-mail: maluf46@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4864-2638>

Manuela Ferreira Guimarães

Graduanda na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema.

E-mail: guimaraesfmanuela@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6691-4034>

Gustavo Lacerda da Silva Caletini

Médico Endocrinologista no Laboratório clínico do Hospital Israelita Albert Einstein.

E-mail: gustavo.caletini@einstein.br

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8788-3241>

Submissão: 09/04/2024

Aprovação: 13/07/2024

Publicação: 09/08/2024



Como citar este artigo:

Maluf JFM, Guimaraes MF, Caletini GLS. O uso dos inibidores da Dipeptidil Peptidase tipo 4 na preservação de células β pancreática através da dosagem de peptídeo C em pacientes com diabetes autoimune latente do adulto. São Paulo: Rev Remecs. 2024; 9(15):138-146.

DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2024.9.15.138146>

Introdução

O Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA) é uma condição que se assemelha ao Diabetes Tipo 2 (DM2), mas apresenta uma progressiva destruição das células β do pâncreas, característica do Diabetes Tipo 1 (DM1), segundo a American Diabetes Association em 2022¹⁻⁴. Estima-se que LADA afete de 2% a 12% de todos os pacientes com diabetes^{2,5}.

Não há um consenso aceito por todas as entidades sobre a definição de LADA, mas o diagnóstico geralmente se baseia em três critérios: início em idade adulta, presença de autoanticorpos das ilhotas como marcadores de atividade autoimune e independência da insulina^{6,7}.

No entanto, a aplicação precisa desses critérios varia. Embora o início deva ocorrer na idade adulta, o limite de idade exato pode variar, sendo comumente utilizado o limite de 30 ou 35 anos. O início gradual, que distingue o LADA do diabetes tipo 1 com início em idade adulta, geralmente é definido pela ausência de tratamento com insulina nos primeiros 6 ou 12 meses após o diagnóstico. No entanto, esse critério tem sido questionado, pois é subjetivo e depende da avaliação do médico responsável⁸. Uma alternativa é utilizar os níveis de peptídeo C em jejum como indicador da secreção remanescente de insulina e um início "latente"^{9,10}.

Os autoanticorpos associados ao LADA são predominantemente os autoanticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (Anti-GAD), anti-tirosina fosfatase IA-2 (Anti-IA2), anti-transportador de zinco 8 (Anti-ZnT8) e anti-insulina (IAA)⁵. O anti-GAD é amplamente reconhecido como o marcador mais sensível para LADA, em ambientes de atenção primária ou secundária. Por exemplo, o estudo Action

LADA demonstrou que cerca de 90% dos indivíduos com LADA e autoanticorpos associados ao diabetes são positivos para anti-GAD¹¹.

No LADA, a diminuição dos níveis de peptídeo C ocorre de forma mais gradual em comparação ao DM1, tornando esse marcador útil na classificação dos pacientes de acordo com a função residual das células β e na predição da progressão para a necessidade de insulina¹².

Enquanto a terapia com insulina é crucial em todos os casos em que o peptídeo C é indetectável, pacientes diagnosticados com LADA possuem, por definição, uma função residual das células β e, em geral, uma progressão mais lenta em direção à dependência de insulina. Surge então uma questão relevante sobre se a terapia com insulina deve ser o tratamento inicial para o LADA¹³.

Os inibidores da Dipeptidil Peptidase do tipo 4 (I-DPP4) são uma classe de medicamentos utilizados no tratamento do diabetes. Eles atuam inibindo a enzima Dipeptidil Peptidase tipo 4, que degrada o hormônio GLP1, aumentando os níveis deste. Assim, estimula a secreção de insulina, reduz a produção de glicose pelo fígado, levando a um melhor controle glicêmico¹⁴.

Recentemente, alguns estudos têm surgido para investigar o uso de I-DPP4 no contexto do controle glicêmico em pacientes com LADA. Esses estudos também abordam a questão da preservação das células β pancreáticas, buscando postergar o início de terapia com insulina.

Objetivo

Avaliar o efeito dos inibidores da Dipeptidil Peptidase tipo 4 (I-DPP4) na preservação das células β pancreáticas através da análise dos níveis de peptídeo C.

Material e Método

Realizou-se uma pesquisa de publicações na base de dados eletrônica PubMed, pertencente ao National Center For Biotechnology Information Advances Science and Health-National Library of Medicine-National Institutes of Health, em junho de 2023. A pesquisa utilizou os descritores: *Latent autoimmune diabetes in adults AND Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors AND C-peptide*. Além disso, foram realizadas buscas nas bases de dados Lilacs e SciELO utilizando os mesmos descritores, seguidas de uma busca manual por ensaios clínicos. Os trabalhos resultantes foram analisados por meio da leitura dos títulos e resumos.

Os critérios de elegibilidade foram:

- Ensaios clínicos randomizados.
- População de pacientes com LADA.
- Utilização de qualquer inibidor de DPP4.
- Grupo controle utilizando placebo ou outras medicações para diabetes, como insulina, metformina, sulfonilúreas, glinidas.
- Dosagens de peptídeo C pré e pós introdução de I-DPP4.

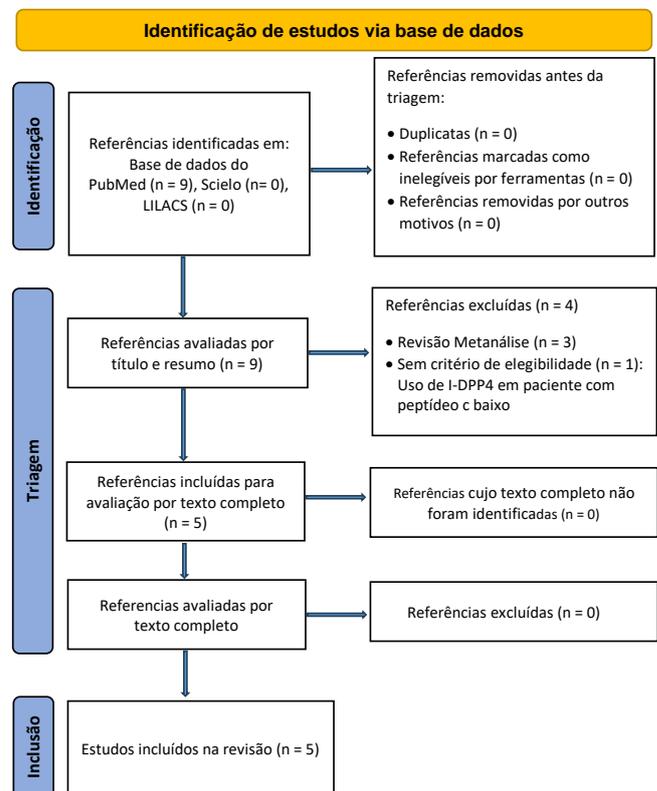
Critérios de exclusão:

- Estudos duplicados.
- Revisões, metanálises ou estudos que não sejam ensaios clínicos.
- Estudos que não dosaram peptídeo C ou que não respondem aos critérios de elegibilidade.

Seleção dos estudos:

Os estudos foram selecionados a partir da busca nas bases de dados eletrônicas, do PubMed, Lilacs e SciELO, utilizando os descritores mencionados anteriormente. Os títulos e resumos dos estudos resultantes foram analisados para identificar aqueles que atendiam aos critérios de elegibilidade mencionados acima. Todos os trabalhos resultantes foram lidos na íntegra, analisados por dois

investigadores independentes. Após essa etapa, os investigadores se reuniram em um painel de discussão de critérios de elegibilidade. O processo de seleção dos artigos está descrito na figura 1.



Os artigos incluídos foram analisados com base nos resultados apresentados em cada um dos Ensaios Clínicos Randomizados, com especial atenção aos níveis de peptídeo C antes e depois do uso dos I-DPP4.

Resultados

Foram identificados um total de 9 artigos utilizando os descritores abordados na metodologia, nenhum deles proveniente do LILACS e Scielo. Dentre esses artigos, 6 eram ensaios clínicos randomizados. No entanto, um dos ensaios clínicos não atendia aos critérios de elegibilidade, pois se concentrava na redução da hemoglobina glicada em pacientes que utilizavam I-DPP4 com baixos níveis de peptídeo C.

Além dos ensaios clínicos, foram encontradas 2 revisões sistemáticas com metanálise e 1 metanálise específica que investigava o uso da Saxagliptina em

pacientes com LADA. Ao final, foram incluídos 5 resultados resumidos estão na tabela 1. ensaios clínicos randomizados nesta revisão. Os

Tabela 1. Ensaios clínicos randomizados.

Autor	Ano	População	Método	Grupo de estudos	Resultados
Johansen et al.	2014	Adultos com Diabetes Mellitus sem insulina, tratamento com Metformina, Anti-GAD+	Ensaio clínico Randomizado	Linagliptina (5 mg) vs Glimepirida (1-4 mg)	No Grupo Linagliptina, houve aumento médio dos níveis de peptídeo C em relação aos valores basais. No Grupo Glimepirida, houve redução média dos níveis de peptídeo C em relação aos valores basais.
Zhao et al.	2014	Pacientes com LADA (25 - 70 anos, Anti-GAD +, peptídeo C de jejum $> ou = 200pmo/L$ ou peptídeo C pós prandial de 2h $> ou = 400pmo/L$, duração do diabetes menor que 3 anos)	Ensaio clínico Randomizado	Insulina + Sitagliptina 100 mg vs Insulina	Grupo Insulina + Sitagliptina, não foram observadas renças significativas nos níveis de peptídeo C ao longo de 12 meses. No Grupo Insulina, houve diminuição significativa dos níveis de peptídeo C ao longo de 12
Hals et al.	2019	Pacientes com LADA (30 - 75 anos, Anti-GAD +, duração do diabetes menor que 3 anos, sem necessidade clínica de insulina, com possibilidade de uso de Metformina).	Ensaio clínico Randomizado	Sitagliptina vs Insulina	Não houve diferença significativa nos níveis de peptídeo C em jejum e estimulado entre os grupos ao longo de 21 meses.
Zhang et al.	2020	Pacientes com LADA (25 - 70 anos, Anti-GAD +, peptídeo C de jejum $> ou = 200pmo//L$, independência de insulina por pelo menos 6 meses, duração do diabetes menor que 3 anos).	Ensaio clínico Randomizado	Insulina e/ou Metformina vs insulina e/ou Metformina + Saxagliptina vs insulina e/ou metformina + Saxagliptina + vitamina D3	No grupo Insulina e/ou Metformina não houve diferenças significativas nos níveis basais de peptídeo C aos 6 e 12 meses, mas ocorreu uma diminuição significativa nos níveis de peptídeo C estimulado em 12 meses. No grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina os níveis basais de peptídeo C aos 12 meses foram significativamente menores em comparação ao início do estudo. No entanto, não houve diferenças significativas nos níveis de peptídeo C estimulado aos 6 e 12 meses. No grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina 5 + vitamina D3 2 mil UI por dia não foram observadas diferenças significativas nos níveis basais de peptídeo C aos 12 meses em relação aos valores iniciais, e também não houve diferenças significativas nos níveis de peptídeo C estimulado aos 6 e 12 meses.
Yang et al.	2021	Pacientes com LADA (25 - 70 anos, Anti-GAD +, peptídeo C de jejum $> ou = 200pmo/L$, independência de insulina por pelo menos 6 meses, duração do diabetes menor que 3 anos).	Ensaio clínico Randomizado	Insulina + Sitagliptina 100 mg vs Insulina	No Grupo Insulina + Sitagliptina, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de peptídeo C pós-prandial ao longo de 12 e 24 meses. No Grupo Insulina, houve diminuição significativa dos níveis de peptídeo C pós-prandial ao longi de 12 e 24 meses.

Um estudo no qual foram selecionados adultos com Diabetes Mellitus sem insulina que estavam em tratamento com Metformina e apresentavam Anti-GAD+. Os participantes foram divididos em dois grupos de estudo: Grupo Linagliptina, que recebeu uma dose de 5 mg de Linagliptina, e Grupo Glimepirida, que recebeu dose de 1-4 mg de Glimepirida. Os níveis de peptídeo C de jejum foram avaliados após 28, 52 e 104 semanas de tratamento¹⁵.

No Grupo Linagliptina, observou-se um aumento médio dos níveis de peptídeo C em relação aos valores basais. Após 28 semanas de tratamento, houve um aumento médio de 96 pmol/L (n=21). Após 52 semanas, o aumento médio foi de 143 pmol/L (n=14), e após 104 semanas, o aumento médio foi de 202 pmol/L (n=9). Por outro lado, no Grupo Glimepirida, verificou-se uma redução média nos níveis de peptídeo C em relação aos valores basais. Após 28 semanas de tratamento, houve uma redução média de 105 pmol/L (n=17). Após 52 semanas, a redução média foi de 179 pmol/L (n=14), e após 104 semanas, a redução média foi de 29 pmol/L (n=9)¹⁵.

Um ensaio clínico randomizado, no qual foram incluídos pacientes com LADA, cujos parâmetros utilizados foram: idade entre 25 e 70 anos, Anti-GAD+, com níveis de peptídeo C de jejum ≥ 200 pmol/L ou peptídeo C pós-prandial de 2 horas ≥ 400 pmol/L, e duração do diabetes inferior a 3 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos de estudo: Grupo Insulina + Sitagliptina 100 mg e Grupo Insulina¹⁶.

Os níveis de peptídeo C de jejum e pós-prandial foram avaliados ao longo de 12 meses. No Grupo Insulina + Sitagliptina (n=15), não foram observadas diferenças significativas nos níveis de peptídeo C de jejum e pós-prandial ao longo de 12 meses, em

comparação com as dosagens basais. No Grupo Insulina (n=15), houve uma diminuição significativa nos níveis de peptídeo C de jejum e pós-prandial ao longo de 12 meses, em comparação com as dosagens basais. Não foram observadas diferenças significativas no controle glicêmico entre os grupos ao longo do estudo¹⁶.

Um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da sitagliptina e da insulina em pacientes com LADA, cujos critérios utilizados foram pacientes com idades entre 30 e 75 anos, positivos para o anticorpo Anti-GAD, com duração do diabetes inferior a 3 anos e que poderiam utilizar metformina. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de estudo: Grupo Sitagliptina 100 mg (n=32) e Grupo Insulina (n=32). Durante um período de 21 meses, os níveis de peptídeo C em jejum e estimulado foram avaliados após 6 minutos da administração de glucagon. Os resultados obtidos indicaram que não houve diferença significativa nos níveis de peptídeo C em jejum e estimulado entre os dois grupos ao longo dos 21 meses de acompanhamento¹⁷.

Estudo envolveu uma população de pacientes com LADA que atendiam aos seguintes critérios: idade entre 25 e 70 anos, positivos para o anticorpo Anti-GAD, peptídeo C de jejum igual ou superior a 200pmol/L, independência de insulina por pelo menos 6 meses e duração do diabetes inferior a 3 anos. Os participantes foram divididos em três grupos de estudo: Grupo Insulina e/ou Metformina, Grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina 5 mg e Grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina 5 mg + vitamina D3 2.000 UI por dia. Foram realizadas medições do peptídeo C de jejum e 2 horas pós as refeições ao longo de 12 meses¹⁸.

No Grupo Insulina e/ou Metformina (n=21), não foram encontradas diferenças significativas nos níveis basais de peptídeo C aos 6 e 12 meses em comparação com os valores iniciais. No entanto, os níveis de peptídeo C 2 horas após refeição diminuíram significativamente em 12 meses. No Grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina (n=20), os níveis basais de peptídeo C aos 12 meses foram significativamente menores do que no início do estudo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas no peptídeo C 2 h pós refeição aos 6 e 12 meses. No Grupo Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina 5 + vitamina D3 2.000 UI por dia (n=19), os níveis basais de peptídeo C aos 12 meses não apresentaram diferenças significativas em relação aos valores iniciais. Além disso, não foram observadas diferenças significativas no peptídeo C pós refeição aos 6 e 12 meses¹⁸.

Numa população de pacientes com LADA que atendiam aos seguintes critérios: idade entre 25 e 70 anos, positivos para o anticorpo Anti-GAD, peptídeo C de jejum igual ou superior a 200pmol/L, independência de insulina por pelo menos 6 meses e duração do diabetes inferior a 3 anos. Os participantes foram divididos em dois grupos de estudo: Grupo Insulina + Sitagliptina 100 mg e Grupo Insulina. Foram realizadas medições do peptídeo C de jejum e 2 horas após as refeições ao longo de 12 meses. No Grupo Insulina + Sitagliptina (n=25), não foram observadas diferenças significativas nos níveis de peptídeo C pós-prandial ao longo de 12 meses (n=25) e 24 meses (n=20) em comparação com as dosagens basais. No Grupo Insulina (n=25), houve uma diminuição significativa nos níveis de peptídeo C pós-prandial ao

longo de 12 meses (n=25) e 24 meses (n=23) em comparação com as dosagens basais¹⁹.

Discussão

A revisão teve como objetivo avaliar a eficácia dos I-DPP4 em pacientes com LADA em relação a preservação de células β pancreáticas, estipuladas pelos valores de peptídeo C basal ou estimulado. Os estudos diferiram entre si pelos critérios adotados para classificar o paciente como LADA, pelo tipo de I-DPP4 (Linagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina), tempo de seguimento (entre 1 e 2 anos) e grupo controle (insulina, metformina, glimepirida).

Em relação aos achados dos estudos pode-se notar que 2 estudos que utilizaram Sitagliptina concomitantemente a insulina demonstraram manutenção dos níveis de peptídeo C por 12 e 24 meses enquanto o grupo controle apenas com insulina não obteve o mesmo achado^{16,19}. Entretanto, no estudo de Hals et. al¹⁷, não foram observadas diferenças ao longo do seguimento em relação aos níveis de peptídeo C dos grupos que utilizaram insulina ou Sitagliptina.

Vale ressaltar, porém, que os pacientes poderiam utilizar Metformina. Isto poderia promover redução de glicotoxicidade pancreática no grupo insulina com maior preservação de células β e menor diminuição nos níveis de peptídeo C¹⁷. Além disto, no seguimento do grupo Sitagliptina, foi introduzida Repaglinida em 10 pacientes para manter melhor controle glicêmico. As glinidas são uma classe de medicação que utilizam o receptor de Sulfoniluréia levando a uma depleção maior de células β ²⁰.

Estudo utilizou a Linagliptina obtendo não só manutenção dos níveis de peptídeo C como incremento nos níveis ao longo de 1 ano. Utilizou

como grupo controle Glimepirida com diminuição dos níveis de peptídeo C¹⁵. Sabe-se que a Glimepirida é uma Sulfoniluréia cujo mecanismo é a ligação ao receptor de Sulfoniluréia na célula β com estímulo constante a produção de insulina levando a uma diminuição mais precoce do peptídeo C²⁰.

Estudo com pacientes utilizando Insulina e/ou Metformina, Insulina e/ou Metformina + Saxagliptina com ou sem vitamina D. Demonstrou queda no peptídeo C basal no grupo que usou Saxagliptina sem vitamina D ao longo do tempo, sem alteração no peptídeo C estimulado¹⁸. Porém vale ressaltar que o Grupo que utilizou Saxagliptina sem vitamina D apresentava níveis maiores de hemoglobina glicada¹⁶. Já o grupo que utilizou concomitantemente Saxagliptina e Vitamina D apresentou manutenção dos níveis de peptídeo C basal e estimulado nos 12 meses de estudo, diferente do grupo insulina e/ou Metformina.

Um estudo de 2021²¹ revisou alguns mecanismos que poderiam explicar a influência da vitamina D em relação ao diabetes autoimune:

- 1) ação anti-inflamatória através de um programa de transcrição dependente do receptor de vitamina D aumentando a sobrevivência de células β .
- 2) As células β pancreáticas humanas expressam enzimas como a 1α -hidroxilase, receptor de vitamina D (VDR) e elemento de resposta à vitamina D (VDRE) no promotor do gene da insulina humana levando a aumento da secreção de insulina.

Em relação aos achados de manutenção de células β em pacientes com LADA utilizando I-DPP4, alguns mecanismos podem estar envolvidos. Estudo²² sugere que os pacientes com LADA possuem atividade sérica de DPP4 significativamente maior que os

pacientes com DM1 ou DM2 e que por isso poderiam responder melhor a terapia.

Alguns estudos em animais com diabetes autoimune demonstram que quando utilizado I-DPP4, reduz inflamação e estimula proliferação de células β , aumentam células T regulatórias e reduz migração de células TCD4+ do baço e linfonodos²³⁻²⁶.

Um estudo usando Sitagliptina mostrou que ela foi capaz de modular a diferenciação de células Th1 e Th17 em células produtoras de TGF- β 1e reduzir acentuadamente a expressão de IFN-gama, IL-6 e IL-17. Com isto haveria menor inflamação com maior sobrevivência das células β ²⁷.

É importante destacar que o presente estudo teve algumas limitações, como a falta de padronização nos critérios de diagnóstico de LADA e a heterogeneidade dos grupos de controle utilizados nos ensaios clínicos analisados. Além disso, a variabilidade na duração dos estudos pode ter influenciado os resultados observados.

Conclusão

Diante das evidências revisadas, conclui-se que os I-DPP-4 podem ter um papel promissor na preservação das células β pancreáticas em pacientes com LADA. No entanto, são necessários mais estudos bem controlados e padronizados para confirmar e aprofundar esses achados, considerando fatores como a seleção adequada dos pacientes e o uso de grupos de controle bem definidos.

A compreensão dos mecanismos de ação dos I-DPP4 em pacientes com LADA pode abrir novas perspectivas para o tratamento da doença visando maior preservação de células beta com aumento no tempo de independência de insulina e/ou no tempo de intensificação do tratamento insulínico.

Referências

1. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. London, England: Lancet. 1997; 350(9087):1288-93.
2. Liu B, Xiang Y, Liu Z, Zhou Z. Past, Present, and Future of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes/Metabolism Res Rev.* 2020; 36(1):e3205.
3. Leslie RD, Pozzilli P. Type I Diabetes Masquerading as Type II Diabetes: Possible Implications for Prevention and Treatment. *Diabetes Care.* 1994; 17(10):1214-9.
4. 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 non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993; 42(2):359-62.
5. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international panel of experts. *Diabetes.* 2020; 69(10):2037-47.
6. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* 2005; 48:2206-2212.
7. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:4635-4644.
8. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, Hunter S, Hawa M, Pozzilli P, et al. Time to insulin initiation cannot be used in the definition of latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2008; 31:439-441.
9. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of Japanese adult diabetic patients with GAD autoantibodies (Ehime Study). *Diabetes Care.* 2002; 25:995-1001.
10. Rasouli B, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Smoking and the risk of LADA: results from a population-based case-control study in Sweden. *Diabetes Care.* 2016; 39:794-800.
11. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Action LADA consortium. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care* 2013; 36:908-913.
12. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Action LADA consortium. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord* 2015; 15:1.
13. 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; 45:622-626.
14. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:389.
15. Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care.* 2014; 37(1):e11-2.
16. Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5):E876-80.
17. Hals IK, Fiskvik Fleiner H, Reimers N, Astor MC, Filipsson K, Ma Z, et al. Investigating optimal β -cell-preserving treatment in latent autoimmune diabetes in adults: results from a 21-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(10):2219-2227.
18. Zhang Z, Yan X, Wu C, Pei X, Li X, Wang X, et al. Adding vitamin D3 to the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin has the potential to protect β -cell function in LADA patients: A 1-year pilot study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jul;36(5):e3298.
19. Yang L, Liang H, Liu X, Wang X, Cheng Y, Zhao Y, et al. Islet function and insulin sensitivity in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(4):e1529-e1541.
20. Takahashi A, Nagashima K, Hamasaki A, Kuwamura N, Kawasaki Y, Ikeda H, et al. Sulfonylurea and glinide reduce insulin content, functional expression of K(ATP) channels, and accelerate apoptotic beta-cell death in the chronic phase. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77(3):343-50.

21. Pinheiro MM, Pinheiro FMM, Diniz SN, Fabbri A, Infante M. Combination of vitamin D and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (VIDPP-4i) as an immunomodulation therapy for autoimmune diabetes. *Int Immunopharmacol.* 2021; 95:107518.
22. Duvnjak L, Blaslov K, Vučić Lovrenčić M, Knežević Ćuća J. Persons with latent autoimmune diabetes in adults express higher dipeptidyl peptidase-4 activity compared to persons with type 2 and type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 121:119-126.
23. Jelsing J, Vrang N, van Witteloostuijn SB, Mark M, Klein T. The DPP4 inhibitor linagliptin delays the onset of diabetes and preserves β -cell mass in non-obese diabetic mice. *J Endocrinol.* 2012; 214(3):381-7.
24. Kim SJ, Nian C, Doudet DJ, McIntosh CH. Dipeptidyl peptidase IV inhibition with MK0431 improve islet graft survival in diabetic NOD mice partially via T-cell modulation. *Diabetes.* 2009; 58(3):641-51.
25. Kim S, Nian C, McIntosh CHS. Sitagliptin (MK0431) inhibition of dipeptidyl peptidase IV decreases nonobese diabetic mouse CD4+ T-cell migration through incretin-dependent and independent pathways. *Diabetes* 2010; 59(7):1739-50.
26. Alonso N, Julián MT, Carrascal J, Colobran R, Pujol-Autonell I, Rodriguez-Fernández S, et al. Type 1 diabetes prevention in NOD mice by targeting DPP4/CD26 is associated with changes in CD8+T effector memory subset. *PLoS One* 2015; 10(11):e0142186.
27. Pinheiro MM, Stoppa CL, Valduga CJ, Okuyama CE, Gorjão R, Pereira RM, et al. Sitagliptin inhibit human lymphocytes proliferation and Th1/Th17 differentiation in vitro. *Eur J Pharm Sci* 2017; 100:17-24.