

## DOSAGEM DO PEPTÍDEO C SÉRICO AO ACASO EM ADULTOS COM DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE *DIABETES MELLITUS* TIPO 1

MELANIE RODACKI\*, LENITA ZAJDENBERG, ADOLPHO MILECH, JOSÉ EGÍDIO PAULO DE OLIVEIRA

Trabalho realizado pelo Serviço de Nutrologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e pelo Serviço de Diabetes - Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE), Rio de Janeiro, RJ

### RESUMO

**OBJETIVO.** A dosagem de peptídeo C (PC) pode ser útil para a classificação do *Diabetes mellitus* (DM). O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre o diagnóstico clínico de DM tipo 1 e os níveis séricos de PC randômico.

**MÉTODOS.** Foi feita dosagem de PC ao acaso em pacientes de origem multiétnica com diagnóstico clínico de DM tipo 1 na idade adulta ( $\geq 18$  anos).

**RESULTADOS.** Estudamos 51 pacientes, sendo 28 mulheres (54,9%) e 23 homens (45,1%), 36 brancos (70,6%) e 15 não-brancos (29,4%) com idade média ao diagnóstico de 27,9 ( $\pm 7,5$ ) anos e duração média da doença de 9,9 ( $\pm 7,2$ ) anos. Oito pacientes (15,7%) apresentaram PC  $\geq 1,5$  ng/ml indicativo de função pancreática preservada. Neste grupo, foi detectado índice de massa corporal mais elevado (26,05 vs 23,05 kg/m<sup>2</sup>; p=0,006) e maior proporção de não-brancos (62,5% vs 23,3%; p=0,039) do que naqueles com PC baixo.

**CONCLUSÃO.** A maioria dos pacientes com diagnóstico clínico de DM tipo 1 apresenta PC baixo. Entretanto, a secreção pancreática de insulina parece preservada em uma quantidade significativa de pacientes com quadro clínico indicativo de DM tipo 1. É possível que estes pacientes apresentem alguma forma atípica de DM, ainda não completamente compreendida, com características de DM tipo 1 e tipo 2 superpostas.

**UNITERMOS:** *Diabetes mellitus*. Peptídeo C. Testes de função pancreática.

### \*Correspondência:

Rua Maria Angélica 46 apto  
402 - Lagoa  
Rio de Janeiro - RJ  
CEP 22470-200  
mrodacki@hucff.ufrj.br

### INTRODUÇÃO

A classificação do *Diabetes mellitus* (DM) geralmente pode ser feita com base no quadro clínico. Pacientes com início abrupto dos sinais e sintomas e descompensação metabólica pronunciada necessitando de insulino-terapia desde o início do tratamento geralmente são incluídos na categoria DM tipo 1 clássico. Apesar destes pacientes serem em sua maioria crianças, adolescentes ou adultos jovens, o diagnóstico pode ser estabelecido em qualquer idade. Em algumas situações, especialmente em adultos, a classificação correta do tipo de DM pode ser um pouco mais complicada, necessitando de investigação complementar, com dosagem de auto-anticorpos associados a antígenos pancreáticos e avaliação da capacidade de secreção de insulina das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas<sup>1,2,3</sup>. A avaliação da secreção de insulina para este fim parte do princípio de que pacientes com DM tipo 1 apresentam insulino-penia absoluta pronunciada com perda da função secretória e pacientes com DM tipo 2 apresentam secreção de insulina normal ou elevada, porém insuficiente para suprir a demanda exacerbada pela resistência insulínica<sup>4,5</sup>. A dosagem da insulina plasmática propriamente dita nestes casos tem utilidade limitada, pois a insulina apresenta uma meia-vida curta (Quatro minutos), extração hepática variável pelo fenômeno de primeira passagem (40%-60%) e clearance intra e interindividual bastante variável. Dessa forma, a insulinemia plasmática geralmente não reflete de forma fidedigna a capacidade de secreção das

células  $\beta$  pancreáticas. Além disso, os testes para medir a insulina plasmática não distinguem insulina endógena de exógena, o que pode ser um importante problema nos pacientes em insulino-terapia. O peptídeo C (PC) é um peptídeo de conexão co-armazenado e co-secretado com a insulina em quantidades equimolares. Além de ter meia-vida mais longa (30 minutos), o que implica em menor flutuação de níveis séricos, não sofre metabolização hepática significativa e possui clearance mais previsível. Por isto, tem sido bastante utilizado na prática clínica para avaliação da resposta secretora das células  $\beta$  pancreáticas<sup>6</sup>. A dosagem de PC pode ser basal, randômica (em qualquer horário do dia) ou sob estímulo, com glucagon, refeição mista ou Sustacal® (suplemento nutricional comercializado contendo uma quantidade padronizada de nutrientes). Entretanto, a utilização da avaliação da secreção pancreática para classificação do DM possui algumas limitações. Em primeiro lugar, uma proporção significativa dos pacientes com DM tipo 1 de curta duração (< 3-5 anos de doença) apresenta secreção pancreática residual<sup>7,8</sup>. Além disso, pacientes com DM tipo 2 de longa duração podem apresentar perda importante da capacidade de secreção de insulina, o que é esperado de acordo com a história natural da doença<sup>9</sup>. Outra limitação é a possibilidade de resultados falso-positivos em pacientes com insuficiência renal crônica, que podem ter PC normal ou elevado, apesar de baixa capacidade de secreção de insulina, por redução do clearance do PC, além da possibilidade de interferência de

níveis glicêmicos nos resultados<sup>10</sup>. Apesar da dosagem de PC sob estímulo ser mais amplamente utilizada, Berger et al. sugeriram que a medida de PC ao acaso ou randômica (independente do horário do dia ou da última alimentação) pode ter o mesmo valor ou ser superior à dosagem em jejum ou sob estímulo para classificação do DM<sup>11</sup>. O objetivo deste estudo é investigar se, em adultos, há associação entre o diagnóstico de DM tipo 1 clássico através de critérios clínicos e a presença de PC randômico reduzido, compatível com uma baixa capacidade de secreção de insulina.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com 51 pacientes com diagnóstico clínico de DM tipo 1 clássico na idade adulta ( $\geq 18$  anos) acompanhados nos ambulatórios de Diabetes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) e Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luis Capriglione (IEDE), com duração variável da doença. O diagnóstico clínico de DM tipo 1 foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios: 1) cetoacidose diabética ao diagnóstico com insulino terapia nos próximos 12 meses OU 2) sinais e sintomas abruptos de hiperglicemia, início de insulino terapia desde o primeiro ano após o diagnóstico e por pelo menos 12 meses subsequentes. Todos os pacientes foram submetidos a uma entrevista, exame físico e coleta de sangue para dosagem de PC randômico (ou seja, em qualquer horário do dia) e glicemia plasmática. A dosagem de PC foi realizada por quimioluminescência (kit Immulite; Diagnostic Products, Los Angeles, California, EUA), com coeficiente de variação intra e interensaio de, respectivamente, 7,6% e 8,2%. O PC foi considerado baixo quando  $< 1,5$  ng/ml e indetectável quando  $< 0,5$  ng/ml. Níveis superiores a 1,5 ng/ml foram interpretados como secreção pancreática preservada. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética das duas unidades e todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Para a análise estatística, medidas centrais e de dispersão foram calculadas. Para comparação entre grupos de pacientes com PC preservado ou baixo e entre brancos e não-brancos, utilizamos o teste Mann Whitney para variáveis contínuas e Qui quadrado para as variáveis categóricas. Os pacientes foram classificados como não-brancos quando apresentavam descendência africana ou indígena. Nenhum indivíduo de origem oriental foi incluído. Caucásios foram identificados como brancos. Correlações entre as variáveis contínuas foram calculadas com o coeficiente de Spearman. Todos os testes foram bicaudados e um  $\alpha$  de 5% foi estabelecido.

## RESULTADOS

**Características dos pacientes:** Estudamos 51 indivíduos, sendo 28 mulheres (54,9%) e 23 homens (45,1%), 36 brancos (70,6%) e 15 não-brancos (29,4%), com idade média de 37,9 ( $\pm 8,8$ ) anos, idade média ao diagnóstico de 27,9 ( $\pm 7,5$ ) anos e duração média da doença de 9,9 ( $\pm 7,2$ ) anos. Destes, 14 (27,5%) haviam apresentado cetoacidose diabética ao diagnóstico de DM. Dois pacientes haviam sido tratados com hipoglicemiantes orais (sulfoniluréias) por seis e sete meses após o diagnóstico, respectivamente. História familiar de *Diabetes mellitus* tipo 2 em parentes de primeiro grau foi identificada em 20 pacientes (41,2%). O índice de massa corporal (IMC) médio do grupo estudado no momento da avaliação era  $23,5 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup> e a dose de

insulina em uso era de  $0,75 \pm 0,36$  Unidades/kg de peso corporal. A glicemia média no momento da coleta de sangue foi de 215,86 mg/dl.

**Dosagem de peptídeo C randômico:** Oito pacientes (15,7%) apresentaram PC  $\geq 1,5$  ng/ml indicativo de função pancreática preservada. Dos 43 indivíduos restantes, em 93% ( $n=40$ ) o PC foi  $< 0,5$  ng/ml. A média do PC no grupo em que este se mostrou preservado foi  $3,27 \pm 1,84$  (1,6 – 7,1) ng/ml. Não foi identificada correlação entre a duração da doença ou glicemia plasmática e níveis de PC ( $R=0,16$  e  $p=0,64$ ;  $R=0,37$  e  $p=0,29$ , respectivamente) nos pacientes com secreção detectável ( $\geq 0,5$  ng/ml;  $n=11$ ). As principais características clínicas dos pacientes com secreção pancreática preservada e com PC baixo estão indicadas na Tabela 1. Apesar do pequeno número de indivíduos com secreção pancreática preservada (grupo 1), foi identificada uma diferença estatisticamente significativa no IMC destes e daqueles com PC baixo (grupo 2) ( $26,05$  vs  $23,05$  kg/m<sup>2</sup>;  $p=0,006$ ). Houve maior proporção de não-brancos no grupo 1 do que no grupo 2 (62,5% vs 23,3%;  $p=0,039$ ). Curiosamente, entre os pacientes brancos ( $n=36$ ), apenas três apresentaram PC normal (8,3%), enquanto que entre os não-brancos ( $n=15$ ), em um terço ( $n=5$ ) foi identificada secreção preservada de insulina. Brancos e não-brancos diferiram quanto à dose de insulina em uso ( $0,64$  vs  $1,0$  respectivamente;  $p=0,006$ ) e duração da doença ( $5,6$  vs  $11,7$  anos;  $p=0,007$ ), conforme indicado na Tabela 2. Outras diferenças não foram notadas entre pacientes com PC baixo e aqueles com secreção pancreática preservada, conforme indicado na Tabela 1. A glicemia no momento da coleta de sangue não diferiu entre pacientes com secreção preservada ou baixa ( $p=0,44$ ) ou entre brancos e não-brancos (0,31).

## DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que há uma boa associação entre o diagnóstico clínico de DM tipo 1 em adultos jovens e a presença de PC randômico (dosado ao acaso) baixo, compatível com uma perda significativa da capacidade de secreção de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas. Entretanto, alguns pacientes com DM classificado por um médico especialista como do tipo 1 apresentaram PC randômico normal ou até elevado (15,7%), indicando função pancreática preservada. Estes resultados são semelhantes aos demonstrados por Siraj et al. utilizando PC basal e após estímulo com glucagon, com 16% e 14% dos casos, respectivamente, apresentando classificação clínica de DM tipo 1 e PC preservado<sup>4</sup>. Service et al. constataram uma concordância de 89% entre a classificação clínica do DM e a classificação através da dosagem de PC pós-estímulo com glucagon<sup>5</sup>. Em relação ao grupo de pacientes com diagnóstico clínico de DM tipo 1 e secreção pancreática preservada são viáveis duas possibilidades: 1) que o diagnóstico clínico esteja correto e algum fator (imunogenético ou ambiental) tenha possibilitado a preservação da função pancreática; 2) que o diagnóstico clínico tenha sido equivocado e estes pacientes na verdade apresentem outros tipos de DM. A dosagem de auto-anticorpos poderia auxiliar na classificação destes casos, especialmente do anti-GAD, que pode permanecer detectável por longos períodos, já que parte do grupo estudado apresentava DM há vários anos. Caso fossem positivos, indicariam a presença de autoimunidade associada ao DM1. Contudo, resultados negativos, mesmo de anti-GAD, não excluiriam esta possibilidade.

Tabela 1 - Características dos pacientes estudados de acordo com a dosagem de PC randômico

	Grupo 1 (PC $\geq$ 1,5 ng/ml) n=8	Grupo 2 (PC < 1,5 ng/ml) n=43	P valor
Idade de diagnóstico (anos)	33,6 $\pm$ 12,2	26,9 $\pm$ 6,0	0,213
Idade atual (anos)	40,8 $\pm$ 9,9	37,3 $\pm$ 8,6	0,351
Duração do DM (anos)	7,1 $\pm$ 5,2	10,4 $\pm$ 7,4	0,270
Sexo (F:M)	4:4	24:19	1,000
Etnia (Branços: Não-Branços)	3:5	33:10	0,039
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 $\pm$ 2,3	23,1 $\pm$ 2,9	0,005
Dose de insulina/kg peso corporal	0,9 $\pm$ 0,6	0,7 $\pm$ 0,3	0,678
Glicemia (mg/dl)	255,1 $\pm$ 149,6	209,4 $\pm$ 143,1	0,442
História familiar DM tipo 2	4 (50%)	17 (39,5%)	0,702
Cetoacidose ao diagnóstico	1 (12,5%)	13 (30,2%)	0,414
Uso de droga oral por seis meses ou mais	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0,388

PC = peptídeo C

Tabela 2 - Características dos pacientes estudados conforme a etnia

	Branços (n=36)	Não-branços (n=15)	p valor
Idade de diagnóstico (anos)	26,5 $\pm$ 5,3	31,5 $\pm$ 10,8	0,158
Idade atual (anos)	38,2 $\pm$ 8,3	37,1 $\pm$ 10,1	0,521
Duração do DM (anos)	11,7 $\pm$ 7,7	5,6 $\pm$ 3,2	<b>0,007</b>
Sexo (F:M)	22:14	6:9	0,222
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,4 $\pm$ 3,2	23,7 $\pm$ 2,4	0,539
Dose de insulina/kg peso corporal	0,6 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,5	<b>0,006</b>
Glicemia (mg/dl)	197 $\pm$ 117	263 $\pm$ 191	0,315
História familiar DM tipo 2	14 (38,9%)	7 (46,7%)	0,757
Cetoacidose ao diagnóstico	8 (22,9%)	6 (40%)	0,304
PC preservado	3 (8,3%)	5 (33%)	<b>0,039</b>

Uma limitação deste estudo foi a presença de hiperglicemia em uma parcela significativa dos pacientes testados no momento da coleta. Entretanto, a média da glicemia não diferiu entre pacientes com secreção preservada ou baixa. Não podemos excluir que uma parcela ainda maior dos casos estudados apresente secreção pancreática "mascarada" pela presença de hiperglicemia significativa (e conseqüente glicotoxicidade) ou ainda por hipoglicemia.

A preservação de alguma secreção de insulina no DM tipo 1 tem sido alvo de estudos. O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) foi um longo estudo prospectivo visando avaliar os benefícios do controle intensivo da glicemia para prevenção de complicações do DM tipo 1. Durante o recrutamento de pacientes, foram excluídos indivíduos com PC pós-estímulo com refeição mista  $\geq$  0,5 nmol/l (ou 1,5 ng/ml). Os pacientes incluídos no estudo foram estratificados quanto aos níveis de PC plasmático e demonstrou-se que um número considerável de pacientes, especialmente com um a cinco anos de duração da doença, apresentava alguma secreção residual de insulina

(PC entre 0,2 e 0,5 nmol/l ou entre 0,6 e 1,5 ng/ml). De acordo com o DCCT, o tratamento intensivo do DM tipo 1 foi associado a uma maior preservação da secreção pancreática, o que foi favorável para redução de complicações crônicas da doença e da frequência de hipoglicemias<sup>8</sup>. Recentemente, Keenan et al. demonstraram que 17% dos indivíduos que atingiram 50 anos de duração de DM tipo 1 sem complicações da doença apresentavam PC randômico entre 0,3 e 1,1 ng/ml<sup>12</sup>. É possível que os pacientes avaliados em nosso estudo com PC preservado (PC > 1,5 ng/ml) apresentem realmente DM tipo 1 e tenham alguma secreção residual de insulina. Nestes, fatores genéticos e/ou ambientais podem ter contribuído para um processo autoimune mais brando e uma queda mais lenta da função das células  $\beta$ . Uma forma particularmente interessante de DM auto-imune é o *Latent autoimmune diabetes in adults* (LADA), caracterizado por um processo auto-imune de baixa intensidade e uma perda mais lenta da capacidade de secreção de insulina. Por definição, pacientes com esta condição não necessitam de insulino terapia nos primeiros seis meses da doença<sup>13</sup>. Apenas dois pacientes estudados em nossa casuística preencheriam este critério. Entretanto, este limite de tempo é um tanto arbitrário e é possível que mesmo alguns pacientes em que insulina foi iniciada de imediato apresentem alguma forma mais branda de evolução do processo autoimune.

Entretanto, os níveis de PC neste grupo não foram apenas detectáveis, mas relativamente elevados. Este dado e algumas características clínicas destes pacientes apontam para a possibilidade de outra classificação para o DM. Apesar do número limitado de pacientes, foi identificada uma diferença significativa entre indivíduos com PC preservado e baixo quanto ao IMC e à etnia. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto à idade de diagnóstico, dose de insulina em uso por kg de peso corporal, duração do DM, sexo, história familiar de DM tipo 2 em parentes de primeiro grau ou presença de cetoacidose diabética ao diagnóstico de DM. Não podemos descartar que isto se deva ao número limitado de pacientes incluídos nesta análise. A presença de uma diferença significativa do IMC sugere que a classificação clínica mereça ser reavaliada no grupo com secreção preservada, considerando a possibilidade de diagnóstico de DM tipo 2, e não de DM tipo 1. Sabe-se que o excesso de peso é associado de forma significativa com o DM tipo 2. O DM tipo 1 é mais prevalente em brancos caucasianos do que em indivíduos de outras etnias. O grupo estudado pertence a uma população multiétnica, caracterizada por miscigenação entre brancos caucasianos, índios e afro-descendentes. Em nossos estudos prévios, temos classificado os pacientes em brancos e não-brancos com base no julgamento do médico<sup>14,15</sup>. Apesar das limitações desta classificação, visto que há considerável superposição entre os grupos, temos encontrado interessantes diferenças entre grupos de brancos e não-brancos com DM tipo 1, tanto do ponto de vista clínico quanto genético. Dessa forma, acreditamos que, embora imperfeita, esta forma de nomenclatura seja a mais próxima do ideal em nossa população. Neste estudo, uma secreção pancreática preservada foi encontrada mais freqüentemente nos pacientes não-brancos. Não podemos descartar que esta diferença tenha sido encontrada por menor tempo de doença neste grupo. Esta hipótese, na amostra estudada, parece pouco provável, já que em ambos os grupos a duração média da doença foi longa (> cinco anos),

superior ao tempo descrito em estudos prévios para manutenção da função pancreática em pacientes com DM tipo 1, e não houve associação entre PC e tempo de doença.

O grupo de pacientes com PC preservado neste estudo poderia ser interpretado como uma forma de DM atípico, por vezes denominado "DM tipo 1,5". Formas de apresentação atípicas do DM de fato são mais comuns em adultos jovens, especialmente não-caucasianos. Na maior parte destes casos, a evolução clínica e os exames complementares permitem a reclassificação dos pacientes ao longo do curso da doença em um dos dois grandes grupos de DM: tipo 1 ou tipo 2. Entretanto, alguns casos permanecem sem classificação definida. Em dois dos casos estudados, hipoglicemiantes orais foram utilizados por período igual ou superior a seis meses logo após o diagnóstico. É possível que ambos apresentem LADA. A dosagem de auto-anticorpos nestes indivíduos seria extremamente útil para elucidação da classificação do DM, especialmente se houvesse sido realizada no início do quadro. Como estes, uma proporção significativa de pacientes diagnosticados abaixo de 40 anos tem uma apresentação clínica inicial sugestiva de DM 2 e evolui rapidamente para insulinoopenia num período de seis meses a alguns anos. Recentemente, Fourlanos et al. sugeriram que auto-anticorpos devam ser dosados visando o rastreamento para LADA em todos pacientes com duas ou mais características clínicas sugestivas desta condição, como idade < 50 anos, sintomas agudos, IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, outras doenças auto-imunes concomitantes ou história familiar de doenças auto-imunes<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Para concluir, demonstramos que há uma boa associação entre o diagnóstico clínico de DM tipo 1 e a presença de PC baixo. Entretanto, uma quantidade significativa de pacientes com quadro clínico indicativo de DM tipo 1 apresenta secreção pancreática de insulina preservada, especialmente não-brancos e com excesso de peso. É possível que estes pacientes apresentem alguma forma atípica de DM, ainda não completamente compreendida, com características de DM tipo 1 e tipo 2 superpostas ou ainda um subtipo mais brando de DM auto-imune.

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

**RANDOM C PEPTIDE MEASUREMENT IN ADULTS WITH CLINICAL DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES**

**OBJECTIVE.** *C peptide measurement can be helpful for classification of diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to investigate the association between clinical diagnosis of type 1 diabetes (T1D) and levels of random C peptide.*

**METHODS.** *Random C peptide was measured in adults of multi-ethnic background who had been classified as having T1D according to their clinical presentation. All individuals were <sup>≥</sup> 18 years old at onset.*

**RESULTS.** *The study included 51 adults, 28 (54.9%) females and 23 (45.1%) males, 36 (70.6%) Caucasian and 15 (29.4%) non-Caucasian. Their mean age at onset and duration of DM mean age were 27.9 (± 7.5) years and 9.9 (± 7.2) years, respectively. In 8 patients (15.7%) C peptide was <sup>≥</sup> 1.5 ng/ml, indicating sustained beta cell function. In this group a higher level of body mass index (26.05 vs 23.05 kg/m<sup>2</sup>; p= 0.006) and a*

*greater proportion of non Caucasian individuals (62.5% vs 23.3%; p= 0.039) were detected.*

**CONCLUSION.** *Most patients with DM clinically classified as T1D exhibit low C peptide. However, pancreatic insulin secretion seems to be preserved in a significant proportion of those individuals, possibly representing an atypical form of DM, not yet elucidated, that combines characteristics of both T1D and T2D. [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(3): 238-41]*

**KEY WORDS:** Diabetes. Onset. C peptide. Adults.

## REFERÊNCIAS

- Bakhtadze E, Borg H, Stenstrom G, Fernlund P, Arnqvist HJ, Ekblom-Schnell A, et al. HLA-DQB1 genotypes, islet antibodies and beta cell function in the classification of recent-onset diabetes among young adults in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden. *Diabetologia*. 2006;49(8):1785-94.
- Borg H, Arnqvist HJ, Bjork E, Bolinder J, Eriksson JW, Nystrom L, Jeppsson JO, Sundkvist G. Evaluation of the new ADA and WHO criteria for classification of diabetes mellitus in young adult people (15-34 yrs) in the Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia*. 2003;46(2):173-81.
- Gale E. Declassifying diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(9):1989-95.
- Siraj ES, Reddy SS, Scherbaum WA, Abdulkadir J, Hammel JP, Fairman C. Basal and postglucagon C-peptide levels in Ethiopians with diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(4):453-7.
- Service FJ, Rizza RA, Zimmerman BR, Dyck PJ, O'Brien PC, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care*. 1997;20(2):198-201.
- Vendrame F, Zappaterreno A, Dotta F. Markers of beta cell function in type 1 diabetes. *Minerva Med*. 2004;95(2):79-84.
- Sherry NA, Tsai EB, Herold KC. Natural history of beta cell function in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(2):S32-S9.
- DCCT study group. Effect of intensive therapy on residual  $\beta$ -Cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;128(7):517-23.
- Mudaliar S, Edelman SV. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(4):935-82.
- Covic AM, Schelling JR, Constantiner M, Iyengar SK, Sedor JR. Serum C-peptide concentrations poorly phenotype type 2 diabetic end-stage renal disease patients. *Kidney Int*. 2000;58(4):1742-50.
- Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(8):687-93.
- Keenan H, Doria A, Aiello LP, King GL. Positivity of C-peptide, GADA and IA2 antibodies in type 1 diabetic patients with extreme duration. *Diabetes*. 2006;55(Suppl 1):55A.
- Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1654-9.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Tortora RP, Reis FA, Albernaz MS, Bencke-Goncalves MR, et al. Characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes in a multi-ethnic population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):22-8.
- Rodacki M, Zajdenverg L, Albernaz MS, Bencke-Goncalves MR, Milech A, Oliveira JEP. Relationship between the prevalence of anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies and duration of type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(11):1645-50.
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006;29(5):970-5.

Artigo recebido: 26/06/07  
Aceito para publicação: 14/03/08