








Diabetes latente autoinmune del adulto: un reto diagnóstico y terapéutico

Latent autoimmune diabetes in adults: A diagnostic and therapeutic challenge

 Christian Morales Carrasco, Inv^{1,2}  Alex Patricio Morales Carrasco, MD, MgSc^{1,2}  Cristóbal Espinoza Díaz, MD, MgSc^{1,2}  María Patricia Vázquez Verdugo, MD, MgSc^{1,2}  Hugo Saquipay Ortega, MD^{1,3}  Alicia Morocho Zambrano, MD, MgSc^{1,2}  María Belén Pesántez Delgado, MD^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

³Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

*Autor de correspondencia: Christian Morales Carrasco, Inv. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: christianmo963@gmail.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6047387>

Resumen

La diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel internacional. Aunque las DM tipo 1 y tipo 2 representan casi la totalidad de los casos de DM, sumando alrededor de 97%, existen otros tipos de trastornos diabéticos que con frecuencia son excluidos de los estudios observacionales por representar una porción presuntamente despreciable de casos. Entre estos, se encuentran las formas de DM autoinmune de inicio en la adultez como la Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA), que combina en su fisiopatología un origen autoinmune con la edad de presentación, que es en la adultez. La importancia de la LADA recae sobre el infradiagnóstico de la misma dado su comportamiento tan heterogéneo, que suele prestarse para confusión del médico tratante. Frecuentemente estos pacientes son mal diagnosticados con DM tipo 2, por ser la forma más frecuente y relevante de DM en la adultez. Sin embargo, se ha demostrado que el retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la LADA resulta en mayor riesgo de complicaciones. La LADA sigue siendo un enigma diagnóstico y terapéutico, por lo que se necesita mayor estudio para esclarecer las lagunas de conocimiento que circundan esta entidad. El objetivo de esta revisión es definir los parámetros para el correcto diagnóstico de esta enfermedad, así como las estrategias actuales para su correcto manejo.

Palabras clave: Diabetes mellitus, diabetes autoinmune latente del adulto, autoinmunidad, diagnóstico, terapéutica.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) represents one of the most important public health problems internationally. Although type 1 and type 2 DM represent almost the totality of DM cases, amounting to about 97%, other kinds of diabetic disorders also exist yet are frequently excluded from observational studies due to the presumably low prevalence. These include forms of adult-onset autoimmune DM such as latent autoimmune diabetes in adults (LADA), which combines in its pathophysiology autoimmune origins with the age of presentation in adults. The importance of LADA centers on its underdiagnosis, given its heterogeneous clinical presentation, which leads itself to confusion in clinicians. Often, these patients are wrongly diagnosed with type 2 DM, as it is the most frequent and relevant form of DM in the adult age. Nonetheless, delay in opportune diagnosis and treatment of LADA results in greater risk of complications. LADA remains a diagnostic and therapeutic enigma, and increased research is needed to clear breaches of knowledge surrounding this entity. The objective of this review is to define the parameters for the correct diagnosis of this disorder, as well as the current strategies for its management.

Keywords: Diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, autoimmunity, diagnosis, therapeutics.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) representa uno de los problemas de salud pública más importantes a nivel internacional. Entre el año 2007 y el 2014 la prevalencia de DM, incluyendo la DM tipo 1 (DM1) y DM tipo 2 (DM2), ha incrementado del 4,9% al 6,3% en Estados Unidos, se estima que solo para el año 2014 los costos de salud relacionados a la DM, y a sus comorbilidades, ascendieron a la alarmante cifra de \$314 billones de dólares¹. Aunque la DM1 y la DM2 representan casi la totalidad de los casos de DM, sumando un 97%, existen otros tipos de trastornos diabéticos que con frecuencia son excluidos de los estudios observacionales por representar una porción presuntamente despreciable de casos².

Históricamente, la DM1 se ha reconocido como una entidad de origen autoinmunitario que suele aparecer predominantemente durante la infancia o la adolescencia. Por el contrario, la DM2 responde a un origen multifactorial en donde se entrelazan la resistencia a la señalización de la insulina y un déficit relativo de la secreción de insulina y que, además, suele presentarse durante la adultez³. Sin embargo, la premisa anterior no se cumple en todos los casos de DM. De hecho, en las últimas décadas se ha reportado una prevalencia creciente de casos de DM autoinmune de inicio en la adultez⁴. Aunque los casos anteriormente mencionados suelen presentarse de forma similar a los pacientes con DM1, el diagnóstico clínico inicial suele ser de DM2 dada la edad de presentación. No obstante, estos pacientes tienen marcadores séricos detectables de autoinmunidad contra la célula beta⁴.

A la anterior condición se le ha atribuido el nombre de Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA), dada su fisiopatología de origen autoinmune y que su edad de presentación es en la adultez⁵. La importancia de la LADA recae sobre el infradiagnóstico de la misma dado su comportamiento tan heterogéneo, que suele prestarse para confusión del médico tratante. Típicamente, estos pacientes son mal diagnosticados con DM2 por ser la forma más frecuente y relevante de DM en la adultez. Sin embargo, se ha demostrado que el retraso en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la LADA resulta en mayor riesgo de complicaciones⁶. El objetivo de esta revisión es definir los parámetros para el correcto diagnóstico de esta enfermedad, así como las estrategias actuales para su correcto manejo.

Diabetes autoinmune latente del adulto: Epidemiología

Anteriormente la LADA fue etiquetada como una condición sumamente infrecuente. Sin embargo, esta atribución de rareza probablemente se deba a la frecuencia del error diagnóstico en la práctica médica, sumado a la imprecisión de los métodos diagnósticos complementarios de años anteriores y, finalmente, la falta de definición de criterios diagnósticos unificados⁷. En contraste, en la actualidad la mayoría de los estudios epidemiológicos en relación a la LADA denotan que esta condición no es tan rara como previamente se estipulaba⁸. Este reciente incremento en el

reporte de casos de LADA se debe, principalmente, a que en años recientes se han establecido criterios claros para establecer diagnóstico⁹ y, además, se ha hecho conciencia sobre la existencia de esta entidad.

Algunos reportes establecen que la incidencia de casos de DM1 entre los 30 y 49 años es equiparable a la incidencia de los individuos entre los 15 y los 19 años¹⁰. En otros términos, la incidencia de DM autoinmune en la adultez es comparable a las cifras de individuos jóvenes. De acuerdo con otros reportes, cerca del 40% de los casos de DM autoinmune ocurren en individuos mayores de 30 años¹¹; y la incidencia acumulada de esta condición entre los 15 y los 34 años es de 3 a 4 veces mayor que las cifras reportadas en décadas anteriores¹². Estudios en adultos establecen que la LADA representa 2-12% de la totalidad de los casos de DM en la población adulta¹³. Además, distintos estudios multicéntricos reportan que cerca del 10% de los individuos adultos diagnosticados con DM2 presentan autoanticuerpos característicos de la DM1, lo cual es criterio diagnóstico para la LADA¹⁴.

No obstante, la prevalencia de la LADA varía considerablemente en relación al origen geográfico y la etnicidad, siendo los europeos del norte aquellos con las cifras más elevadas en comparación con los americanos, latinos y asiáticos¹⁵. En concreto, la prevalencia de LADA en China es del 5,7%¹⁶, mientras que en los coreanos varía entre 4,4-5,3%¹⁷. Además, estudios en la India reportaron unas cifras tan bajas como 2,6%¹⁸. Sin embargo, esta variabilidad puede estar sujeta a los diferentes diseños de estudio, así como la definición de criterios de inclusión, y los distintos estilos de vida, costumbres y hábitos psicobiológicos inherentes a cada nacionalidad y etnicidad¹⁵.

Diabetes autoinmune latente del adulto: en busca de criterios diagnósticos

El término LADA se refiere a una forma autoinmune de DM que se manifiesta más tardíamente que la DM1 y, además, presenta una pérdida de células beta más lenta, lo cual se traduce en un mayor periodo de tiempo entre el diagnóstico y el punto de requerir insulino terapia, definición establecida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹⁹. Al ser una forma autoinmune de DM, la LADA comparte los mismos autoanticuerpos que se identifican en la DM1, tales como el anticuerpo antiinsulina (AAI), anticuerpos antides-carboxilasa de ácido glutámico (GADA) y anticuerpos anti transportador de zinc 8 (ZnT8A), entre otros²⁰. Múltiples investigaciones sugieren que el GADA es el anticuerpo más específico para el diagnóstico de la LADA, así como para obtener información en relación al fenotipo de esta²¹.

En términos clínicos, las características de la LADA están en un punto intermedio entre la DM1 y la DM2. En efecto, los pacientes con LADA suelen ser más jóvenes que la media de los pacientes con DM2, pero mayores y con mayor índice de masa corporal (IMC) que aquellos con DM1¹⁵. Asimismo, las características clínicas de la LADA suelen correlacionarse con los niveles circulantes de GADA y, además,

con la presencia de otros autoanticuerpos adicionales al anterior²². Dado el espectro clínico tan amplio de la LADA, se volvió imperante la necesidad de desarrollar estrategias de despistaje para determinar quiénes pueden obtener la mayor cantidad de beneficios de la medición de GADA. En este sentido, existe un instrumento para calcular el riesgo clínico de padecer LADA en función de 5 parámetros, donde la presencia de 2 o más características confieren una sensibilidad del 90% y especificidad del 71%, mientras que la presencia de 1 o menos factores confiere un valor predictivo negativo del 99%²³.

Sin embargo, en la actualidad aún no se han definido criterios diagnósticos para la LADA que sean universalmente aceptados. Los criterios más ampliamente utilizados son los establecidos por la Sociedad de Inmunología de la Diabetes (SID), los cuales incluyen: presentación de inicio en la adultez (mayor de 30 años), presencia de cualquier anticuerpo anti-islole y la ausencia de requerimientos insulínicos por al menos 6 meses posterior al diagnóstico²⁴. No obstante, existe polémica en relación a la arbitrariedad del punto de corte para edad y la falta de especificación en relación a "requerimientos insulínicos". Con la intención de romper esta barrera diagnóstica se ha sugerido la medición del péptido C sérico al momento del diagnóstico y a los 6 meses del diagnóstico. Aunque no se han definido puntos de cortes para diferenciar DM1 de LADA en función del péptido C, algunas investigaciones sugieren que valores de péptido C sérico mayores a 0,3 nmol/L pueden servir como referente de función pancreática conservada e, indirectamente, permite corroborar el diagnóstico de LADA²⁵.

Manejo de la diabetes autoinmune latente del adulto

Hasta la fecha, no existen guías que especifiquen el tratamiento para individuos con LADA. En consecuencia, la mayoría de estos individuos son tratados como pacientes con DM2, lo cual se ha demostrado que resulta en una progresión relativamente rápida a un estado de insulino-dependencia²⁶, especialmente en pacientes con un fenotipo de LADA con mayor perfilación hacia la DM1. El control en los pacientes con LADA debería buscar preservar la función residual de las células beta mientras que se mantiene un perfil metabólico dentro de parámetros normales. El mantenimiento de la función de las células beta se ha correlacionado con una reducción en el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo en pacientes con LADA²⁷.

Los hipoglicemiantes orales han sido puesto a prueba en múltiples ensayos con la finalidad de demostrar cuáles brindan los mayores beneficios para los pacientes con LADA. La metformina, aunque carece de evidencia en su favor para su uso en pacientes con LADA, tampoco cuenta con evidencia en su contra. Aunque se ha demostrado que la metformina es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM²⁸. Sin embargo, la eficacia de la metformina no se ha demostrado en este grupo de pacientes, por lo que se deben esperar los resultados de ensayos clínicos de alta calidad. Por otro lado, las tiazolidinedionas (TZD) han arrojado resultados ambiguos en ensayos clínicos de pacientes con

LADA y se ha enfatizado el hecho de que el riesgo de fracturas atípicas, edema cular y ganancia de peso podrían ser obstáculos para su utilización en este contexto^{29,30}.

En relación a las sulfonilureas, existe suficiente evidencia para recomendar en contra de su utilización en pacientes con LADA, ya que se ha demostrado que aceleran el deterioro de la función beta pancreática³¹. Por otro lado, evidencia reciente en relación a los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) sugiere que este grupo de fármacos puede mejorar el control glicémico, así como preservar la función beta pancreática, demostrado a través de la determinación del HOMA2 de la célula beta y el péptido C posprandial en individuos con LADA³². Sin embargo, pacientes tratados durante 21 meses con sitagliptina no mostraron mejoría en la secreción endógena de insulina en comparación con los individuos tratados con insulina exógena³³.

En líneas generales, el tratamiento con insulina en pacientes con LADA ha mostrado los resultados más satisfactorios y con el mayor perfil de seguridad a lo largo de diferentes estudios³⁰. No obstante, un ensayo clínico concluyó que el inicio temprano de la terapia insulínica en pacientes con LADA no resultó en preservación de la función beta pancreática, por lo que aún permanece controversial cuál es el momento ideal para iniciar esta terapia en pacientes con LADA³⁴. Algunos autores sugieren que aquellos individuos con mayor cantidad de marcadores autoinmunes podrían requerir terapia insulínica más temprano, independientemente del tratamiento que reciban al momento del diagnóstico³⁵. No obstante, se requieren más investigaciones para establecer criterios específicos para el inicio de la terapia insulínica.

Conclusión

La LADA es una forma de presentación de la DM con un espectro clínico y paraclínico de presentación sumamente amplio, conllevando a múltiples errores diagnósticos en la práctica médica. Existe suficiente evidencia para afirmar que la LADA no es tan infrecuente como se pensaba en años anteriores, por lo que resulta necesario establecer criterios diagnósticos y protocolos de despistaje para realizar el diagnóstico oportuno de la condición y así poder manejarla óptimamente. La mayoría de los pacientes con LADA suelen ser diagnosticados inicialmente con DM2 y, por tanto, suelen ser tratados de forma errónea. Lo anterior provoca una rápida progresión de la pérdida de la funcionalidad pancreática, acarreando múltiples complicaciones. En este sentido, la aplicación de puntajes de riesgo puede ser útil para determinar en qué individuos solicitar exámenes complementarios que permitan realizar el diagnóstico correcto. A la fecha, el tratamiento con insulina ha sido el más investigado y el que ha mostrado más efectividad en el manejo de los pacientes con LADA. Sin embargo, cuándo iniciar dicha terapia todavía es incierto. La LADA sigue siendo un enigma diagnóstico y terapéutico, por lo que se necesita

mayor estudio para esclarecer las lagunas de conocimiento que circundan esta entidad.

Referencias

1. Willey V, Kong S, Wu B, Raval A, Hobbs T, Windsheimer A, et al. Estimating the Real-World Cost of Diabetes Mellitus in the United States During an 8-Year Period Using 2 Cost Methodologies. *Am Health Drug Benefits*. 2018;11(6):310-8.
2. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, Saydah SH, Menke A, Geiss LS, et al. Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 30 de marzo de 2018;67(12):359-61.
3. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. febrero de 2016;92(1084):63-9.
4. Brahmkshatriya PP, Mehta AA, Saboo BD, Goyal RK. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *ISRN Pharmacology*. 8 de abril de 2012;2012:580202.
5. Pozzilli P, Peralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab*. 2018;33(2):147-59.
6. O'Neal KS, Johnson JL, Panak RL. Recognizing and Appropriately Treating Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Spectr*. noviembre de 2016;29(4):249-52.
7. Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal RS, Ovalle F. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): An often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. marzo de 2009;21(3):156-9.
8. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. Taheri S, editor. *PLoS ONE*. 7 de agosto de 2015;10(8):e0131837.
9. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. noviembre de 2005;48(11):2206-12.
10. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, et al. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30-49 Years: The population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 1 de noviembre de 2005;28(11):2613-9.
11. 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*. diciembre de 2020;12(1):107.
12. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson A-M, Nyström L, Arnqvist HJ, Bolinder J, et al. The incidence of diabetes among 0–34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia*. julio de 2014;57(7):1375-81.
13. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2003;4(3):233-41.
14. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical Phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 1 de abril de 2013;36(4):908-13.
15. Peralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018;42(6):451-64.
16. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and Correlates of Latent Autoimmune Diabetes in Adults in Tianjin, China: A population-based cross-sectional study. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2011;34(1):66-70.
17. Roh M-O, Jung C-H, Kim B-Y, Mok J-O, Kim C-H. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol*. abril de 2013;50(2):129-34.
18. Sachan A, Zaidi G, Sahu RP, Agrawal S, Colman PG, Bhatia E. Low prevalence of latent autoimmune diabetes in adults in northern India. *Diabet Med*. junio de 2015;32(6):810-3.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Dia Care*. enero de 2020;43(Supplement 1):S14-31.
20. Sørgerd EP. Type 1 Diabetes-related Autoantibodies in Different Forms of Diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(3):199-204.
21. Rosário PWS, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amim R, Silva SC, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. febrero de 2007;51(1):52-8.
22. Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults With Low-Titer GAD Antibodies: Similar Disease Progression With Type 2 Diabetes: A Nationwide, Multi-center Prospective Study (LADA China Study 3). *Dia Care*. enero de 2015;38(1):16-21.
23. Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2006;29(5):970-5.
24. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de diciembre de 2009;94(12):4635-44.
25. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*. junio de 2017;8(3):475-87.
26. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. noviembre de 2017;13(11):674-86.
27. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1 de marzo de 2003;26(3):832-6.
28. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de agosto de 2019;104(8):3265-78.
29. Yang Z, Zhou Z, Li X, Huang G, Lin J. Rosiglitazone preserves islet β -cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. enero de 2009;83(1):54-60.
30. 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 Expert Panel. *Diabetes*. octubre de 2020;69(10):2037-47.

31. 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 Glimpiride: Exploratory Results From a 2-Year Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Dia Care*. enero de 2014;37(1):e11-2.
32. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N, Hirshberg B. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. marzo de 2016;32(3):289-96.
33. 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 21month randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. octubre de 2019;21(10):2219-27.
34. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *European Journal of Endocrinology*. febrero de 2011;164(2):239-45.
35. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *The Lancet*. noviembre de 1997;350(9087):1288-93.