



Síndromes de diabetes mellitus com tendência à cetose

Murilo Carvalho Aleixo¹, Eveline Palenske Leal de Moraes², Isabela Maria Cordeiro Martins³, Serafim Garcia Barros⁴, Juliana Elisa dos Santos Moleta⁵, Pedro Henrique Fonseca de Araújo⁶, Najoah Sellen Nogueira⁷, Larissa de Oliveira Machado⁸, Natalia Corbella Neves Almeida⁹, Vitor Alves Braz¹⁰, Rodrigo Souza de Menezes¹¹, Matheus Eugenio Marques Barbosa¹², Matheus Eugenio Marques Barbosa¹³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p2637-2658>

Artigo recebido em 04 de Novembro e publicado em 24 de Dezembro

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: Desde meados da década de 1990, uma atenção crescente tem sido focada em uma condição heterogênea caracterizada pela apresentação com cetoacidose diabética (CAD) em pacientes que não necessariamente se enquadram nas características típicas do diabetes tipo 1 autoimune. Relatórios anteriores usaram os termos "diabetes atípico", "diabetes Flatbush", "diabetes tipo 1B" e "diabetes mellitus tipo 2 propenso à cetose" para descrever subconjuntos dessa condição, e foi observado que em alguns casos os pacientes apresentaram DKA como a primeira manifestação do diabetes e evoluíram para independência de insulina. **Objetivos:** discutir as síndromes de diabetes mellitus com tendência à cetose. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com os descritores "Syndromes", "Diabetes Mellitus" AND "Ketosis". Incluíram-se artigos de 2019-2024 (total 55), com exclusão de outros critérios e escolha de 05 artigos na íntegra. **Resultados e Discussão:** Existem quatro esquemas de classificação diferentes para KPD. A classificação Aβ distingue quatro subtipos de KPD com base na presença ou ausência de autoanticorpos e reserva funcional de células beta. Esta classificação prevê com mais precisão a dependência de insulina a longo prazo 12 meses após a apresentação de DKA. **Avaliação e gestão:** A DKA deve ser tratada de acordo com os princípios estabelecidos. Quando os pacientes recebem alta do hospital após a resolução da CAD, recomendamos o tratamento inicial com insulina, em vez de agentes orais, independentemente do fenótipo aparente do paciente com DPK (Grau 1B). A avaliação da reserva de células beta e da autoimunidade das células beta após a resolução da DKA ajuda a prever o curso clínico e o tratamento de longo prazo. Essa avaliação é tipicamente realizada de uma a três semanas após a resolução da cetoacidose. A história natural da KPD após o episódio inicial de CAD depende da presença de autoanticorpos e da reserva de células beta de longo prazo. Pacientes com função de célula beta deficiente (β-) após a resolução do evento DKA índice normalmente requerem terapia de insulina exógena de longo prazo, independentemente do status do autoanticorpo. Pacientes com reserva secretora de células beta que são negativos para anticorpos (A-β+) geralmente conseguem descontinuar a insulina, especialmente

se eles tiveram DKA não provocado como manifestação inicial do diabetes. A duração do processo de retirada da insulina é variável e pode variar de 10 a 14 semanas ou mais. Se após a descontinuação da insulina os valores de glicemia aumentarem sem desenvolvimento de cetose, será necessário tratamento com agentes orais ou injetáveis para diminuir a glicemia. Se o paciente desenvolver cetose ao diminuir a dose de insulina, a insulina deve ser intensificada. Nesse cenário, sugerimos não tentar retirar a insulina uma segunda vez. Pacientes com função de célula beta preservada que têm autoanticorpos (A+β+) têm um curso variável com alguns demonstrando deterioração progressiva de célula beta e outros preservação de longo prazo. Este grupo de indivíduos requer monitoramento mais cuidadoso, e esses pacientes podem se beneficiar da genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) para fornecer marcadores prognósticos adicionais de comportamento clínico. **Conclusão:** Diabetes propensa à cetose (KPD) é uma síndrome heterogênea caracterizada pela presença de cetoacidose diabética (DKA) em pacientes que podem não ter o fenótipo clínico típico de diabetes tipo 1 autoimune. O reconhecimento de KPD coincide com o surgimento do conceito de que a disfunção precoce das células beta provavelmente é um defeito primário na fisiopatologia do diabetes, independentemente do "tipo". As síndromes de KPD são cada vez mais reconhecidas em todo o mundo, especialmente entre populações urbanas e multiétnicas. Elas apresentam desafios para clínicos e pesquisadores, mas também oferecem a perspectiva de revelar novos mecanismos de disfunção das células beta relevantes para formas comuns de diabetes.

Palavras-chave: Síndromes; Diabetes Mellitus; Cetose.

Ketosis-prone diabetes mellitus syndromes

ABSTRACT

Introduction: Since the mid-1990s, increasing attention has been focused on a heterogeneous condition characterized by presentation with diabetic ketoacidosis (DKA) in patients who do not necessarily fit the typical features of autoimmune type 1 diabetes. Previous reports have used the terms "atypical diabetes", "Flatbush diabetes", "type 1B diabetes", and "ketosis-prone type 2 diabetes mellitus" to describe subsets of this condition, and it has been noted that in some cases patients presented with DKA as the first manifestation of diabetes and evolved to iseline Independence. **Objectives:** to discuss diabetes mellitus syndromes with a tendency to ketosis. **Methodology:** Integrative literature review based on scientific databases from Scielo, PubMed and VHL, from January to April 2024, with the descriptors "Syndromes", "Diabetes Mellitus" AND "Ketosis". Articles from 2019-2024 (total 55) were included, excluding other criteria and choosing 5 full articles. **Results and Discussion:** There are four different classification schemes for KPD. The Aβ classification distinguishes four subtypes of KPD based on the presence or absence of autoantibodies and functional beta cell reserve. This classification more accurately predicts long-term insulin dependence 12 months after the presentation of DKA. **Assessment and management:** DKA must be treated in accordance with established principles. When patients arrive at the hospital after resolution of DKA, we recommend initial treatment with insulin rather than oral agents, regardless of the patient's apparent KPD phenotype (Grade 1B). Assessment of beta cell reserve and beta cell autoimmunity after resolution of DKA helps predict clinical course and long-term treatment. This assessment is performed one to three weeks after resolution of ketoacidosis. The natural history of KPD after the initial episode of DKA depends on the presence of autoantibodies



and long-term beta cell reserve. Patients with deficient (β -) beta cell function following resolution of the index DKA event typically require long-term exogenous insulin therapy, regardless of autoantibody status. Patients with antibody-negative beta cell secretory reserve (A- β +) can usually discontinue insulin, especially if they had unprovoked DKA as the initial manifestation of diabetes. The duration of the insulin withdrawal process is variable and can range from 10 to 14 weeks or more. If, after discontinuation of insulin, blood glucose values increase without the development of ketosis, treatment with oral or injectable agents to lower blood glucose levels will be necessary. If the patient develops ketosis when decreasing the insulin dose, the insulin should be intensified. In this scenario, we suggest not trying to withdraw insulin a second time. Patients with preserved beta cell function who have autoantibodies (A+ β +) have a variable course with some demonstrating progressive beta cell deterioration and others long-term preservation. This group of individuals requires more careful monitoring, and these patients may benefit from human leukocyte antigen (HLA) genotyping to provide additional prognostic markers of clinical behavior. **Conclusion:** Ketosis-prone diabetes (KPD) is a heterogeneous syndrome characterized by the presence of diabetic ketoacidosis (DKA) in patients who may not have the typical clinical phenotype of autoimmune type 1 diabetes. The recognition of KPD coincides with the emergence of the concept that early beta cell dysfunction is likely a primary defect in the pathophysiology of diabetes, regardless of "type." KPD syndromes are increasingly recognized worldwide, especially among urban and multiethnic populations. They present challenges for clinicians and researchers, but they also offer the prospect of revealing new mechanisms of beta cell dysfunction relevant to common forms of diabetes.

Keywords: Syndromes; Diabetes Mellitus; Ketosis

Instituição afiliada: 1-Médico, UniEvangélica; 2-Médica, Unida - Py; 3-Médica, Faculdade de Medicina de Presidente Prudente- Unoeste; 4-Médico, Unisul - Universidade do Sul de Santa Catarina; 5-Médico, Faculdade Municipal Professor Franco Montoro; 6-Médico, Centro Universitário do Pará - Cesupa; 7-Médica, Uninorte; 8-Médica, Universidade Federal de Catalão (UFCAT); 9-Médica, Centro Universitário de Volta Redonda - UNIFOA; 10-Médico, Universidade São Francisco; 11-Médico, Universidade Federal de Pelotas, 12- Médico, Faculdade de Medicina de Itajubá, 13- Faculdade de Medicina de Itajubá

DOI:

Autor correspondente: Murilo Carvalho Aleixo [-cmaganhinmed@gmail.com](mailto:cmaganhinmed@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Desde meados da década de 1990, uma atenção crescente tem sido focada em uma condição heterogênea caracterizada pela apresentação com cetoacidose diabética (CAD) em pacientes que não necessariamente se enquadram nas características típicas do diabetes tipo 1 autoimune. Relatórios anteriores usaram os termos "diabetes atípico", "diabetes Flatbush", "diabetes tipo 1B" e "diabetes mellitus tipo 2 propenso à cetose" para descrever subconjuntos dessa condição, e foi observado que em alguns casos os pacientes apresentaram DKA como a primeira manifestação do diabetes e evoluíram para independência de insulina [1]. A prevalência dessa condição, agora denominada diabetes propenso à cetose (KCD), parece estar aumentando em uma ampla gama de grupos étnicos em todo o mundo [2-6].

O objetivo dos novos esquemas de classificação é permitir que os clínicos prevejam quais pacientes com cetoacidose diabética (DKA) requerem tratamento temporário com insulina versus terapia com insulina para toda a vida. Eles também destacam subgrupos para estudos genéticos e patogênicos.

Diabetes propensa à cetose (KD) compreende um grupo de síndromes de diabetes caracterizadas por disfunção grave das células beta (manifestada pela apresentação com DKA ou cetose não provocada) e um curso clínico variável. Essas síndromes não se enquadram nas categorias tradicionais de diabetes definidas pela American Diabetes Association (ADA). Até o momento, as tentativas de diferenciar pacientes com KPD em subgrupos clinicamente distintos resultaram em quatro esquemas de classificação diferentes: o sistema ADA, um sistema ADA modificado, um sistema baseado no índice de massa corporal (BMI) e o sistema A β (com base na presença ou ausência de autoanticorpos e na presença ou ausência de reserva funcional das células beta).

Em um estudo longitudinal comparando os quatro esquemas de classificação para precisão e valor preditivo, o sistema A β demonstrou ser o mais preciso na previsão da dependência de insulina a longo prazo 12 meses após o evento DKA índice, com 99 por cento de sensibilidade e 96 por cento de especificidade [10,11].

Na classificação da American Diabetes Association (ADA), a diabetes tipo 1 é caracterizada pela destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à

deficiência absoluta de insulina. Os marcadores de diabetes imunomediada incluem anticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), fosfatase de tirosina 2 das ilhotas (IA-2) e transportador de zinco 8 (ZnT8). Entre os pacientes que apresentam CAD (deficiência absoluta de insulina), aqueles que não têm autoanticorpos são chamados de "tipo 1 idiopático" ou "tipo 1b"; este último inclui pacientes com a aparência clínica de diabetes tipo 2, com alguns se tornando independentes de insulina.

Uma modificação do esquema da American Diabete Association (ADA) é utilizada por pesquisadores na França, que divide os pacientes com KPD em três grupos [12]. Pacientes com autoanticorpos de células beta são classificados como tipo 1a, assim como no esquema ADA, enquanto aqueles que não têm autoanticorpos são distinguidos retrospectivamente, com base na dependência de insulina de longo prazo, em "dependente de insulina KPD" (KPD-ID) e "não dependente de insulina KPD" (KPD-NID). Tanto os pacientes do tipo 1a quanto os KPD-ID têm características clínicas de diabetes tipo 1 com função de célula beta deficiente, enquanto os indivíduos com KPD-NID têm características clínicas de diabetes tipo 2 com função de célula beta preservada por um período prolongado.

O esquema baseado no índice de massa corporal (BMI) separa os pacientes com KPD entre aqueles sem obesidade (BMI < 28 kg/m², clinicamente semelhante ao tipo 1 com baixa função das células beta) ou com obesidade (BMI ≥ 28 kg/m², clinicamente semelhante ao tipo 2 com função das células beta preservada) [13].

O grupo colaborativo do Baylor College of Medicine e da University of Washington desenvolveu um sistema de classificação (classificação Aβ) que distingue quatro subgrupos KPD com base na presença ou ausência de autoanticorpos e na presença ou ausência de reserva funcional de células beta, medida por um nível de peptídeo C em jejum ou estimulado por glucagon [14]. Os quatro subgrupos são definidos da seguinte forma:

- Autoanticorpos A+β- presentes, função das células beta ausente
- Autoanticorpos A+β+ presentes, função das células beta presente
- Autoanticorpos A-β- ausentes, função das células beta ausente
- Autoanticorpos A-β+ ausentes, função das células beta presente



Pacientes A+β⁻ e A-β⁻ são imunologicamente e geneticamente distintos um do outro, mas compartilham características clínicas de diabetes tipo 1 com função reduzida das células beta, e ambos os subgrupos seriam denominados diabetes tipo 1 (tipo 1 e 1b) no atual sistema de classificação ADA. Pacientes A+β⁺ e A-β⁺ são imunologicamente e geneticamente distintos um do outro, mas compartilham características clínicas de diabetes tipo 2 com reserva funcional de células beta preservada e seriam denominados diabetes tipo 2 no esquema ADA. O escore de risco genético de diabetes tipo 1 (T1D GRS) diferencia entre subgrupos KPD, refletindo um gradiente de propensão genética à autoimunidade das ilhotas. Pacientes com A+β⁻ KPD têm o maior GRS T1D (semelhante a pacientes com diabetes tipo 1), enquanto aqueles com A-β⁺ KPD têm o menor GRS T1D (semelhante a pacientes com diabetes tipo 2) [15]. Além dessas distinções genéticas, os subgrupos KPD exibem diferenças fenotípicas, metabólicas e imunológicas.

Pacientes A-β⁺ constituem o maior subgrupo KPD (aproximadamente 50 por cento) em coortes multiétnicas de pacientes KPD nos Estados Unidos. Eles também são os pacientes que mais comumente chamam a atenção dos clínicos porque apresentam DKA, mas têm as características clínicas e o comportamento subsequente de diabetes tipo 2 [1,14,16]. No interesse de definir e investigar novas síndromes de disfunção das células beta, a terminologia mais ampla de "diabetes propensa à cetose" com seus quatro subgrupos incluídos na classificação Aβ, em vez de diabetes tipo 2 propensa à cetose, é mais útil e não presume definir uma síndrome a priori.

Ressalta-se o objetivo em discutir a síndromes de diabetes mellitus com tendência à cetose.

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre a síndromes de diabetes mellitus com tendência à cetose, com os descritores: "Syndromes", "Diabetes Mellitus" AND " Ketosis", com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a clínica médica, com referências teóricas na cirurgia com caminhos conceituais e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de janeiro a abril de 2024, com descritores em inglês "Syndromes", "Diabetes Mellitus" AND "Ketosis" e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 55 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Diabetes propensa à cetose (KPD) é uma síndrome heterogênea caracterizada pela presença de cetoacidose diabética (DKA) em pacientes que podem não ter o fenótipo clínico típico de diabetes tipo 1 autoimune. O reconhecimento de KPD coincide com o surgimento do conceito de que a disfunção precoce das células beta provavelmente é um defeito primário na fisiopatologia do diabetes, independentemente do "tipo". As síndromes de KPD são cada vez mais reconhecidas em todo o mundo, especialmente entre populações urbanas e multiétnicas. Elas apresentam desafios para clínicos e pesquisadores, mas também oferecem a perspectiva de revelar novos mecanismos de disfunção das células beta relevantes para formas comuns de diabetes.

FISIOPATOLOGIA DAS SÍNDROMES DE KPD

Pacientes com diabetes positivo para anticorpos exibem um espectro de destruição de células beta. Distinguir diabetes A+β- de diabetes A+β+ propenso à cetose (KPD) permite que os pesquisadores explorem diferentes vias autoimunes que levam a padrões clinicamente distintos de perda de células beta, como diferentes latências e graus variáveis de destruição de células beta.

O início tardio e o curso clínico mais moderado (capacidade de descontinuar a insulina por mais de dois anos após o episódio índice de cetoacidose diabética [DKA] em 50 por cento dos pacientes) de A+β+ KPD em comparação com A+β- KPD parecem estar relacionados em parte a anticorpos específicos de epítipo para a isoforma de 65 kDa da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65). Um epítipo amino-terminal específico



definido pelo anticorpo monoclonal DPD correlacionou-se com maior reserva funcional de células beta e foi associado ao fenótipo A+β+ mais brando [17]. Os mecanismos que resultam nessa especificidade de autoanticorpo e dão origem à reserva funcional variável de células beta ainda precisam ser elucidados.

Na maioria dos indivíduos saudáveis, os anticorpos GAD65 (GAD65Ab) estão presentes nos soros, mas são mascarados por anticorpos anti-idiotípicos; em contraste, pacientes abertamente positivos para GAD65Ab com diabetes autoimune tipo 1 não possuem esses anticorpos anti-idiotípicos [18]. GAD65Ab mascarados específicos para o epítipo DPD estão fortemente associados à reserva funcional preservada das células beta entre pacientes com KPD. A ausência de reatividade do GAD65Ab (DPD) está associada a dois haplótipos de suscetibilidade de classe II do antígeno leucocitário humano (HLA) para diabetes autoimune tipo 1.

A presença de DNA insulina circulante serve como um biomarcador para pacientes A+β+ KPD, indicando um processo inflamatório crônico e contínuo nas ilhotas associado (pelo menos por muitos meses a anos após o índice DKA) com um grau significativo de função preservada das células beta. O DNA insulina circulante está ausente em pacientes A+β- KPD [19].

A-β- KPD é caracterizada por falha das células beta sem evidência de autoimunidade detectável. Alguns pacientes com A-β- KPD podem possuir autoanticorpos de ilhotas recentemente validados ou descritos recentemente [20,21] ou autoanticorpos não testados, como SOX13 (antígeno 13 da caixa HMG relacionado ao SRY) [22]. Alternativamente, alguns pacientes com A-β- KPD podem ser classificados erroneamente como "A-" devido a um declínio nos títulos de autoanticorpos ao longo do tempo. Em uma coorte, apenas 10 por cento dos pacientes que eram A-β- tiveram diabetes de início recente quando identificados na apresentação com CAD; a maioria tinha diabetes dependente de insulina por muitos anos anteriormente [14].

No entanto, um declínio no título de anticorpos é menos provável, pois os autoanticorpos GAD são relatados como sendo bastante duráveis [23-25]. Além disso, a tipagem HLA extensiva revela que as frequências dos principais alelos de classe II associados à suscetibilidade à diabetes autoimune tipo 1 não são significativamente maiores em pacientes A-β- KPD do que em controles populacionais com

correspondência étnica, enquanto são significativamente maiores em pacientes A+β-KPD, sugerindo diferenças significativas nas causas da ausência da função das células beta entre as duas populações [26].

O forte histórico familiar de diabetes entre parentes da maioria dos pacientes com A-β-KPD sugere um traço familiar e a possibilidade de que os genes necessários para o desenvolvimento, regeneração ou função das células beta possam ser defeituosos. Variantes potencialmente significativas nos genes TCF1, PAX-4 e PDX-1 , que codificam os principais fatores de transcrição das células beta, fator nuclear de hepatócito-1-alfa (HNF1a), PAX-4 e homeobox-1 do pâncreas-duodeno (PDX-1), são enriquecidos em pacientes com A-β-KPD em comparação com controles populacionais específicos de etnia; estes podem contribuir para uma etiologia monogênica para alguns pacientes com o fenótipo A-β- [27].

Enquanto o subgrupo "A-" é caracterizado pela ausência de marcadores autoimunes humorais de ilhotas, pode haver um papel para a autoimunidade celular "oculta" de ilhotas. Uma proporção significativa de pacientes A-β- KPD manifesta fortes respostas de células T a antígenos de ilhotas e maiores porcentagens de monócitos CD14+CD16+ pró-inflamatórios circulantes [28].

O fenótipo A-β+ é caracterizado por disfunção parcialmente reversível das células beta, que pode ser devido a etiologias metabólicas, genéticas ou virais [29-31]. O aumento do estresse oxidante nas ilhotas também pode contribuir para a KPD A-β+. Um estudo de pacientes da África Ocidental sugeriu que a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) ligada ao X contribui para a defesa deprimida das células beta contra o estresse oxidante em face da hiperglicemia aguda em pacientes com KPD, mas sua causa não parece ser uma mutação genética [32].

A glicotoxicidade e a lipotoxicidade de curto prazo não parecem ser fatores críticos no desenvolvimento da descompensação das células beta em pacientes com DPK deste subgrupo [33,34].

A desregulação complexa do metabolismo intermediário provavelmente está por trás da propensão a desenvolver DKA em pacientes com KPD A-β+ que não têm um fator precipitante ou provocador clinicamente identificável (KPD "não provocado" A-β+). Uma pesquisa de metabolismo plasmático indicou vias aberrantes do metabolismo de

aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e arginina/citrulina nesses pacientes [35]. Medições cinéticas direcionadas para investigar ambas as vias no nível de corpo inteiro demonstraram sequências patogênicas distintas:

- Quando clinicamente estáveis, pacientes com A-β+ KPD não provocados com metabolismo de leucina aberrante apresentam oxidação de cetona e utilização de ácido graxo para energia prejudicadas, levando ao catabolismo acelerado de leucina e transaminação de alfa-cetoglutarato para glutamato, com anaplerose de ácido tricarbóxico prejudicada do carbono do glutamato [35]. Essas descobertas destacam um novo processo de produção de energia defeituosa e cetose nesta forma de KPD.

- Quando clinicamente estáveis, pacientes A-β+ KPD não provocados com metabolismo aberrante de arginina têm maior disponibilidade intracelular de arginina no estado euglicêmico, indicando uma necessidade maior. Isso é comprometido durante a hiperglicemia, com um suprimento inadequado de arginina para sustentar a secreção de insulina durante uma crise hiperglicêmica. Em um estudo piloto, a administração exógena de arginina restaurou a resposta secretora normal de insulina em face da hiperglicemia sustentada [36].

- Durante um episódio agudo de DKA, os pacientes com KPD A-β+ assemelham-se aos pacientes com diabetes tipo 1 por terem catabolismo de BCAA prejudicado e fluxo acelerado de ácidos graxos para cetonas, uma reversão de seu defeito metabólico característico de BCAA quando estável. Assim, a história natural da KPD A-β+ parece ser marcada por desregulação crônica, mas variável, do metabolismo de BCAA [37].

Em pacientes individuais com KPD A-β+, a análise genética ou genômica revela a possibilidade de que "segundos ataques" de variantes patogênicas em genes ligados ao desenvolvimento ou à função das células beta possam alterar o curso clínico (por exemplo, mudança abrupta do estado A-β+ para o estado A-β-) [38].

HISTÓRIA NATURAL DAS SÍNDROMES DE KPD

A história natural do diabetes mellitus (KPD) propenso à cetose após o episódio inicial de cetoacidose diabética (DKA) depende da presença de autoanticorpos e da reserva de células beta de longo prazo. A reserva de células beta de longo prazo é o determinante-chave do gerenciamento glicêmico de longo prazo e da dependência de



insulina [39,40]. É melhor detalhada em grandes coortes com acompanhamento longitudinal [2,12,13,26,41]. Uma das maiores delas, a coorte de Houston, inclui 185 pacientes adultos multiétnicos admitidos com DKA entre 1999 e 2001 e acompanhados por uma média de 5,5 anos. O subgrupo KPD mais frequente foi A-β+ (54 por cento), seguido por A-β-, A+β- e A+β+, representando 20, 18 e 8 por cento dos pacientes, respectivamente [26].

Os pacientes com KPD A+β- e A-β- apresentaram um curso típico de dependência completa de insulina e dificuldade em atingir e atingir um excelente controle glicêmico de longo prazo. Embora não tenha havido diferença na idade média dos pacientes admitidos com DKA durante o recrutamento do estudo, houve diferenças significativas entre os grupos na idade média no diagnóstico de diabetes e na duração do diabetes. Comparados com os pacientes com os fenótipos A-β+ e A+β+, os pacientes com os fenótipos A+β- e A-β- foram diagnosticados em uma idade mais precoce (aproximadamente 25 versus 40 anos) e tiveram uma duração maior do diabetes (aproximadamente nove versus dois anos).

A maioria dos pacientes com DPK A+β+ apresentou diabetes de início recente. Logo após a resolução da CAD, aproximadamente 50 por cento dos pacientes apresentaram reserva funcional de células beta adequada e puderam interromper a insulina; os outros permanecem dependentes de insulina.

Aproximadamente 50 por cento dos pacientes com DPK A-β+ apresentaram diabetes de início recente e desenvolveram DKA sem um fator precipitante clinicamente evidente (DPK A-β+ não provocado), enquanto o restante tinha diabetes de longa data antes da apresentação com DKA e desenvolveu cetoacidose em associação com doença aguda ou não adesão ao tratamento antidiabético (DPK A-β+ não provocado). Pacientes com DPK A-β+ não provocado apresentaram uma predominância masculina marcante (2,6:1, proporção homem-mulher) que é bem distinta dos pacientes com DPK A-β+ provocado (0,7:1); esse desequilíbrio sexual também foi observado em pacientes com o fenótipo DPK A-β+ não provocado em outras coortes [12,41,42].

Dados longitudinais sugerem outras diferenças fenotípicas entre os subgrupos não provocados e provocados de pacientes com KPD A-β+. A avaliação prospectiva de 83 pacientes com KPD A-β+ não provocados e 64 provocados revelou que, apesar dos graus



equivalentes de hiperglicemia e reserva funcional das células beta no teste inicial após o episódio DKA índice, os dois subgrupos tinham características genéticas, histórias naturais da função das células beta e necessidades de insulina diferentes [43]. A KPD A-β+ não provocada foi caracterizada por disfunção reversível das células beta com predominância masculina e frequência aumentada de DQB1*0602 (alelo de resistência para diabetes autoimune), enquanto a KPD A-β+ provocada foi caracterizada por perda progressiva da reserva de células beta e frequência aumentada dos alelos de suscetibilidade ao antígeno leucocitário humano (HLA) para diabetes autoimune tipo 1, DQB1*0302 e DRB1*04. Nesta avaliação prospectiva, a CAD não provocada previu a reserva funcional das células beta a longo prazo, a independência de insulina e o manejo glicêmico em pacientes com KPD.

Como a autoimunidade das ilhotas é definida pela presença de autoanticorpos associados à diabetes tipo 1, subconjuntos de pacientes com KPD considerados "A-" podem ter autoimunidade das ilhotas subjacente que não se manifesta com esses autoanticorpos. Por exemplo, uma proporção de pacientes com KPD A-β+ provocada exibe respostas de células T a antígenos das ilhotas [27], o que pode explicar sua tendência a exigir insulina exógena e ter pior controle glicêmico. Subconjuntos de pacientes com autoimunidade das ilhotas "oculta" também podem existir entre aqueles com KPD A-β+ não provocada; um estudo transversal do Japão demonstrou que aproximadamente um terço desses pacientes tinham células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) secretoras de interferon-gama reativas a uma região da cadeia B da insulina (aminoácidos B.9-23); esses pacientes eram mais jovens e tinham níveis mais baixos de peptídeo C aleatório e níveis mais altos de A1C do que aqueles sem PBMCs reativos [44].

A caracterização longitudinal de pacientes com KPD que apresentam pancreatite aguda concomitante e DKA revela que, apesar da maior gravidade clínica na apresentação, os pacientes com KPD com pancreatite aguda têm função das células beta melhor preservada do que aqueles sem pancreatite aguda. Pacientes com β+ KPD que apresentam pancreatite aguda têm pior controle glicêmico a longo prazo do que aqueles com outras causas de DKA provocada. Fatores diferentes da função das células beta impactam negativamente o controle glicêmico em pacientes com KPD que apresentam pancreatite aguda [45].

Em um estudo de coorte menor de pacientes com DKA de início recente e não provocada, a reserva funcional das células beta foi preservada em uma proporção maior de indivíduos com obesidade do que naqueles que eram magros [13,41].

Em outro estudo de coorte com acompanhamento de 10 anos, pacientes com KPD com um provável fenótipo A-β+ não provocado inicialmente alcançaram independência de insulina e bom controle glicêmico com agentes orais [12]. No final do período de acompanhamento, 40 por cento ainda eram independentes de insulina. Naqueles que necessitaram de insulina, a duração média até a recaída para dependência de insulina foi de 40 meses. Alguns desses pacientes apresentaram cetose recorrente e remitente.

O acompanhamento de longo prazo de uma coorte de pacientes com KPD A-β+ não provocado indica que uma recaída abrupta para cetose pode ocorrer após vários períodos de remissão. A recaída precoce está associada à idade mais jovem, à falta de aumento robusto (geralmente várias vezes) da reserva funcional das células beta e ao manejo glicêmico subótimo após um ano. Entre os pacientes com KPD A-β+ não provocado, as medições desses parâmetros objetivos um ano após o episódio DKA índice podem ser usadas de forma confiável para justificar decisões clínicas e fornecer garantias, se a função das células beta tiver pelo menos dobrado em relação à linha de base, para a independência contínua da insulina [46]. Um relato de pacientes na Tailândia com um fenótipo correspondente à KPD A-β+ não provocada sugere que aqueles que mantêm a independência da insulina também podem ser bastante sensíveis à insulina, com baixos níveis circulantes de leptina e altos níveis circulantes de adiponectina [47].

GESTÃO DE KPD

O tratamento clínico do diabetes com tendência à cetose (KPD) inclui:

- Tratamento agudo da cetoacidose diabética (CAD)
- Tratamento ambulatorial logo após a resolução da CAD, incluindo classificação do paciente de acordo com o subgrupo KPD e avaliação de fatores preditivos

Gestão de longo prazo



O tratamento inicial é o mesmo que para pacientes com diabetes tipo 1 e cetoacidose. No entanto, os resultados de longo prazo e as necessidades de insulina desses pacientes são variáveis. Na coorte de Houston descrita acima, a insulina foi descontinuado com sucesso após 12 meses de tratamento em 50 e 44 por cento dos pacientes nos subgrupos A+β+ e A-β+, respectivamente, enquanto todos os pacientes nos subgrupos β- permaneceram dependentes de insulina. Assim, todos os pacientes β- e alguns pacientes β+ precisarão de terapia com insulina de longo prazo para prevenir cetoacidose recorrente.

Como esses pacientes são heterogêneos e o "tipo" de diabetes não é claro na apresentação, todos eles devem ser mantidos com insulina inicialmente. Além disso, em alguns pacientes, a cetoacidose pode resultar da supressão transitória da função das células beta devido a uma sensibilidade aumentada à toxicidade da glicose [1]. Nesses pacientes, a terapia com insulina é necessária até a recuperação dos efeitos da toxicidade da glicose.

Todos os pacientes que apresentam cetoacidose diabética (CAD) devem ser tratados de acordo com os princípios estabelecidos de tratamento agudo da descompensação metabólica. Protocolos hospitalares padrão de internação que exigem reposição agressiva de fluidos, terapia contínua com insulina, avaliação e tratamento de fatores precipitantes, monitoramento para resolução de hiperglicemia, cetoacidose e distúrbios eletrolíticos e transição de regimes de insulina intravenosa para subcutânea foram bem descritos [1].

O tratamento hospitalar durante o episódio de DKA deve ser o mesmo, independentemente do fenótipo aparente do paciente com KPD, e todos os pacientes com KPD devem receber alta do hospital em um regime que forneça cobertura de insulina 24 horas. Qualquer tentativa de interromper o tratamento com insulina deve ser baseada na classificação precisa do subgrupo KPD e na avaliação de fatores preditivos, que deve ser realizada na primeira visita ambulatorial de uma a três semanas após a alta hospitalar.

A avaliação da reserva secretora das células beta e da autoimunidade das células beta pode ser realizada de uma a três semanas após a resolução da cetoacidose para minimizar os efeitos agudos da toxicidade da glicose ou da dessensibilização na função

das células beta. A reserva secretora das células beta (medida pelo peptídeo C plasmático em jejum, resposta do peptídeo C à estimulação do glucagon e razão peptídeo C/glicose) após a resolução da CAD é o preditor mais forte do manejo glicêmico de longo prazo e da dependência de insulina [39,40,48].

A função das células beta pode ser avaliada medindo as concentrações de peptídeo C em jejum ou estimuladas por glucagon. Esses testes são realizados após um jejum noturno e pelo menos 10 horas após a última dose de insulina de ação curta ou intermediária, metformina ou tiazolidinediona, e pelo menos 24 horas após uma dose de sulfonilureia, agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) ou insulina de ação prolongada (glargina, detemir) [14]. A medição do peptídeo C em jejum é menos dispendiosa e mais fácil de realizar.

Os pacientes são classificados como "β-" se a concentração sérica de peptídeo C em jejum for menor que 1 ng/mL (0,33 nmol/L) e a resposta máxima do peptídeo C sérico ao glucagon (medida em 5 e 10 minutos após a injeção intravenosa de 1 mg de glucagon) for menor que 1,5 ng/mL (0,5 nmol/L) [14]. Eles são classificados como "β+" se a concentração sérica de peptídeo C em jejum for de pelo menos 1 ng/mL (0,33 nmol/L) ou a resposta máxima do peptídeo C sérico ao glucagon for de pelo menos 1,5 ng/mL (0,5 nmol/L). Embora os pontos de corte observados acima não prevejam de forma independente o potencial para a retirada bem-sucedida e segura do insulina, uma alta proporção (>11) de peptídeo C em jejum (em nmol/L) para glicose (em mmol/L) em seis meses prevê tal curso entre pacientes β+ [40].

Embora a reserva funcional de células beta forneça informações suficientes para prever o curso clínico do paciente, a avaliação quantitativa de autoanticorpos de células beta também é clinicamente útil, especificamente para pacientes com o fenótipo A+β+ KPD. Pacientes deste subgrupo seguem um de dois cursos clínicos divergentes dentro dos primeiros dois anos de diagnóstico; aproximadamente 50 por cento mantêm a função estável das células beta e permanecem independentes de insulina, enquanto os outros convertem para o status β- e se tornam dependentes de insulina. Portanto, a identificação de pacientes como A+β+ em vez de simplesmente β+ alerta o clínico para segui-los de perto. Além disso, esses são os pacientes nos quais a genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) fornece marcadores prognósticos adicionais de



comportamento clínico, pois a presença de alelos específicos de suscetibilidade ao diabetes tipo 1 autoimune, como HLA DQB1*02, está associada a maior risco de perda funcional progressiva das células beta.

Os títulos de autoanticorpos da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) e da tirosina fosfatase 2 das ilhotas (IA-2) podem ser medidos nos soros dos pacientes por ensaios altamente sensíveis e específicos, com a ressalva de que os limites superiores da faixa normal para os níveis de autoanticorpos podem diferir entre regiões e grupos étnicos [14]. A medição dos títulos séricos de autoanticorpos para o antígeno transportador de zinco 8 (ZnT8) aumenta a precisão da classificação dos pacientes como "A-" ou "A+". Os pacientes podem ser classificados como "A+" se o índice de autoanticorpos para qualquer um desses autoanticorpos exceder o percentil 99 específico da etnia ou "A-" se os índices para todos estiverem abaixo do percentil 99 .

O gerenciamento de longo prazo da KPD pode ser guiado racionalmente por uma classificação precisa com base na avaliação da reserva funcional das células beta, autoanticorpos das células beta e, em alguns casos, tipagem HLA. Embora a avaliação desses parâmetros em todos os pacientes que apresentam DKA seja ideal, as restrições de custo e a disponibilidade do ensaio podem ser proibitivas em algumas regiões.

Para pacientes que apresentam DKA e um fenótipo clínico típico de diabetes tipo 1 (início precoce, magro), provavelmente não é necessário verificar o peptídeo C ou os anticorpos. Esses pacientes devem continuar tomando insulina indefinidamente.

No entanto, para qualquer pessoa que se apresente de forma atípica (início mais velho, sobrepeso), o peptídeo C e os anticorpos (GAD65, IA-2) devem ser medidos, com encaminhamento a um especialista para avaliação detalhada (genética ou imunológica), classificação do tipo KPD e para maior confiança na seleção de pacientes para tentar a retirada de insulina. Em regiões onde tais testes não estão disponíveis, a probabilidade futura de independência de insulina em pacientes com apresentação atípica pode ser avaliada pela redução da dose de insulina e monitoramento da glicose sérica e cetonas séricas ou urinárias. A segurança da última abordagem depende da capacidade do paciente de se automonitorar e da atenção do provedor.

Gestão glicêmica nas primeiras 2 a 10 semanas após a alta

Como o "tipo" de diabetes não é claro na apresentação, todos os pacientes devem ser mantidos com insulina inicialmente. A insulina nunca deve ser descontinuada em pacientes classificados como "β-", independentemente de serem A+ ou A-, pois esses pacientes invariavelmente requerem insulina para evitar cetose. Evidências da coorte de Houston mostram que nenhum paciente inicialmente classificado como "β-" pelo protocolo acima recuperou a função das células beta o suficiente para justificar um teste de retirada de insulina. Alguns pacientes β+ também precisarão de terapia com insulina de longo prazo para prevenir cetoacidose recorrente.

Uma vez que o paciente tenha sido classificado para o tipo KPD, avaliado para fatores preditivos e iniciado um curso de tratamento apropriado, os padrões de gestão da diabetes devem ser seguidos. A gestão agressiva da síndrome metabólica (incluindo perda de peso e exercícios) e riscos cardiovasculares são importantes em todos os subgrupos de pacientes com KPD.

Os pacientes devem ser aconselhados por um nutricionista registrado e educador diabético periodicamente. Atividade física por pelo menos 150 minutos por semana deve ser recomendada, e perda de peso é aconselhada para todos os pacientes com obesidade. A cessação do tabagismo deve ser reforçada. Triagem e tratamento para complicações microvasculares e macrovasculares do diabetes são aconselhados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem quatro esquemas de classificação diferentes para KPD. A classificação Aβ distingue quatro subtipos de KPD com base na presença ou ausência de autoanticorpos e reserva funcional de células beta. Esta classificação prevê com mais precisão a dependência de insulina a longo prazo 12 meses após a apresentação de DK.

Quando os pacientes recebem alta do hospital após a resolução da CAD, recomendamos o tratamento inicial com insulina, em vez de agentes orais, independentemente do fenótipo aparente do paciente com DPK;

A avaliação da reserva de células beta e da autoimunidade das células beta após a resolução da DKA ajuda a prever o curso clínico e o tratamento de longo prazo. Essa



avaliação é tipicamente realizada de uma a três semanas após a resolução da cetoacidose;

A história natural da KPD após o episódio inicial de CAD depende da presença de autoanticorpos e da reserva de células beta de longo prazo.

- (β -) – Pacientes com função de célula beta deficiente (β -) após a resolução do evento DKA índice normalmente requerem terapia de insulina exógena de longo prazo, independentemente do status do autoanticorpo;

- ($A+\beta$ +) – Pacientes com reserva secretora de células beta que são negativos para anticorpos ($A+\beta$ +) geralmente conseguem descontinuar a insulina, especialmente se eles tiveram DKA não provocado como manifestação inicial do diabetes. A duração do processo de retirada da insulina é variável e pode variar de 10 a 14 semanas ou mais;

Se após a descontinuação da insulina os valores de glicemia aumentarem sem desenvolvimento de cetose, será necessário tratamento com agentes orais ou injetáveis para diminuir a glicemia;

Se o paciente desenvolver cetose ao diminuir a dose de insulina, a insulina deve ser intensificada. Nesse cenário, sugerimos não tentar retirar a insulina uma segunda vez;

- ($A+\beta$ +) – Pacientes com função de célula beta preservada que têm autoanticorpos ($A+\beta$ +) têm um curso variável com alguns demonstrando deterioração progressiva de célula beta e outros preservação de longo prazo. Este grupo de indivíduos requer monitoramento mais cuidadoso, e esses pacientes podem se beneficiar da genotipagem do antígeno leucocitário humano (HLA) para fornecer marcadores prognósticos adicionais de comportamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Revisão narrativa: diabetes mellitus tipo 2 propenso à cetose. *Ann Intern Med* 2006; 144:350.
2. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Síndromes de diabetes mellitus com tendência à cetose. *Endocr Rev* 2008; 29:292.
3. Seok H, Jung CH, Kim SW, et al. Características clínicas e independência de insulina de coreanos com diabetes tipo 2 de início recente apresentando cetoacidose diabética. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:507.
4. Pinto ME, Villena JE, Villena AE. Cetoacidose diabética em pacientes peruanos com diabetes mellitus tipo 2. *Endocr Pract* 2008; 14:442.
5. Tan H, Zhou Y, Yu Y. Características da cetoacidose diabética em adultos e adolescentes chineses -- uma análise baseada em hospital de ensino. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97:306.

6. de Lima Ramaldes LA, Dos Santos SS, de Sa JR, et al. A primeira série de casos de diabetes tipo 2 propenso à cetose (diabetes flatbush) em adultos brasileiros. *Arch Endocrinol Metab* 2021; 65:231.
7. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Pietropaolo SL, et al. Evidência de autoimunidade de células de ilhotas em pacientes idosos com diabetes tipo 2. *Diabetes* 2000; 49:32.
8. Naik RG, Palmer JP. Diabetes autoimune latente em adultos (LADA). *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4:233.
9. Kobayashi T. Subtipo de diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) no Japão: IDDM lentamente progressiva--as características clínicas e patogênese da síndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24 Suppl:S95.
10. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, et al. Precisão e valor preditivo de esquemas de classificação para diabetes propenso à cetose. *Diabetes Care* 2006; 29:2575.
11. Banerji MA, Dham S. Uma comparação de esquemas de classificação para diabetes propenso à cetose. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:506.
12. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Diabetes tipo 2 propenso à cetose em pacientes de origem africana subsaariana: fisiopatologia clínica e história natural da disfunção das células beta e resistência à insulina. *Diabetes* 2004; 53:645.
13. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, et al. Análise imunogenética sugere patogênese diferente para afro-americanos obesos e magros com cetoacidose diabética. *Diabetes Care* 1999; 22:1517.
14. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Diabetes propenso à cetose: dissecação de uma síndrome heterogênea usando uma classificação funcional imunogenética e de células beta, análise prospectiva e resultados clínicos. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5090.
15. Osafehinti D, Mulukutla SN, Hampe CS, et al. Pontuação de risco genético de diabetes tipo 1 diferencia subgrupos de diabetes propensos à cetose. *Diabetes Care* 2023; 46:1778.
16. Umpierrez GE. Diabetes tipo 2 com tendência à cetose: hora de revisar a classificação do diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2755.
17. Hampe CS, Nalini R, Maldonado MR, et al. Associação de autoanticorpos antiglutamato descarboxilase (GAD65) específicos do terminal amino com reserva funcional de células beta e um fenótipo clínico mais brando em pacientes com anticorpos GAD65 e diabetes mellitus propenso à cetose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:462.
18. Oak S, Gaur LK, Radtke J, et al. Autoanticorpos mascarados e evidentes específicos para o epítipo DPD da glutamato descarboxilase de 65 kDa (GAD65-DPD) estão associados à reserva funcional preservada das células β em diabetes propenso à cetose. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1040.
19. Mulukutla SN, Tersey SA, Hampe CS, et al. DNA de insulina não metilada e metilada elevados são marcadores únicos de diabetes com tendência à cetose A+ β +. *J Diabetes Complications* 2018; 32:193.
20. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. O transportador de efluxo de cátions ZnT8 (Slc30A8) é um autoantígeno importante no diabetes tipo 1 humano. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:17040.
21. Mulukutla SN, Acevedo-Calado M, Hampe CS, et al. Autoanticorpos para o domínio extracelular IA-2 refinam a definição dos subtipos "A+" de diabetes com tendência à cetose. *Cuidados com Diabetes* 2018; 41:2637.
22. Kasimiotis H, Fida S, Rowley MJ, et al. Anticorpos para SOX13 (ICA12) estão associados com diabetes tipo 1. *Autoimunidade* 2001; 33:95.
23. Decochez K, Tits J, Coolens JL, et al. Alta frequência de níveis persistentes ou crescentes de autoanticorpos específicos de ilhotas após diagnóstico de diabetes tipo 1 apresentando-se antes dos 40 anos de idade. *Registro Belga de Diabetes*. *Diabetes Care* 2000; 23:838.
24. Borg H, Gottsäter A, Ferlund P, Sundkvist G. Um estudo prospectivo de 12 anos sobre a relação entre anticorpos de ilhotas e função de células beta no momento e após o diagnóstico em pacientes com diabetes de início na idade adulta. *Diabetes* 2002; 51:1754.
25. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, et al. Anticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico discriminam os principais tipos de diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41:548.
26. Nalini R, Gaur LK, Maldonado M, et al. Alelos HLA classe II especificam fenótipos de diabetes propensos à cetose. *Diabetes Care* 2008; 31:1195.
27. Haaland WC, Scaduto DI, Maldonado MR, et al. O subtipo A-beta de diabetes propenso à cetose não é predominantemente uma síndrome diabética monogênica. *Diabetes Care* 2009; 32:873.
28. Brooks-Worrell BM, Iyer D, Coraza I, et al. Respostas de células T específicas de ilhotas e monócitos pró-inflamatórios definem subtipos de diabetes com tendência à cetose autoanticorpo-negativa. *Diabetes Care* 2013; 36:4098.

29. Umpierrez GE, Smiley D, Gosmanov A, Thomason D. Diabetes tipo 2 com tendência à cetose: efeito da hiperglicemia na função das células beta e na sinalização de insulina do músculo esquelético. *Endocr Pract* 2007; 13:283.
30. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, et al. Variações do gene PAX4 predisõem ao diabetes propenso à cetose. *Hum Mol Genet* 2004; 13:3151.
31. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, et al. Diabetes mellitus tipo 2 propenso à cetose e infecção por herpesvírus humano 8 em africanos subsaarianos. *JAMA* 2008; 299:2770.
32. Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, et al. Alta prevalência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase sem mutação genética sugere um novo mecanismo genético predispondo ao diabetes propenso à cetose. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4446.
33. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, et al. Falta de efeito de lipotoxicidade na disfunção das células {beta} em diabetes tipo 2 propenso à cetose. *Diabetes Care* 2010; 33:626.
34. Gosmanov AR, Smiley D, Robalino G, et al. Efeitos da carga intravenosa de glicose na secreção de insulina em pacientes com diabetes propenso à cetose durante remissão de quase normoglicemia. *Diabetes Care* 2010; 33:854.
35. Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, et al. Patogênese do diabetes A-β⁺ propenso à cetose. *Diabetes* 2013; 62:912.
36. Mulukutla SN, Hsu JW, Gaba R, et al. Metabolismo de arginina é alterado em adultos com diabetes A-β⁺ propenso à cetose. *J Nutr* 2018; 148:185.
37. Jahoor F, Hsu JW, Mehta PB, et al. Perfil Metabolômico de Pacientes com Diabetes Propenso à Cetose A-β⁺ Durante Cetoacidose Diabética. *Diabetes* 2021; 70:1898.
38. Yang D, Patel S, Szlachcic WJ, et al. Diferenciação pancreática de células-tronco revela patogênese de uma síndrome de diabetes com tendência à cetose. *Diabetes* 2021; 70:2419.
39. Maldonado M, D'Amico S, Otiniano M, et al. Preditores de controle glicêmico em pacientes indigentes apresentando cetoacidose diabética. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:282.
40. Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, et al. Fatores associados à descontinuação de insulina em indivíduos com diabetes propenso à cetose, mas com função de célula beta preservada. *Diabet Med* 2005; 22:1744.
41. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, et al. Cetoacidose diabética em afro-americanos obesos. *Diabetes* 1995; 44:790.
42. Piñero-Piloña A, Raskin P. Diabetes idiopático tipo 1. *J Diabetes Complications* 2001; 15:328.
43. Nalini R, Ozer K, Maldonado M, et al. A presença ou ausência de um precipitante conhecido de cetoacidose diabética define síndromes distintas de diabetes propenso à cetose "A-β⁺" com base na função de células β de longo prazo, alelos de antígeno leucocitário humano classe II e predileção por sexo. *Metabolism* 2010; 59:1448.
44. Satomura A, Oikawa Y, Haisa A, et al. Significado clínico das respostas imunes relacionadas ao interferon-γ específico do peptídeo de insulina em diabetes tipo 2 propenso à cetose. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107:e2124.
45. Fernandez R, Misra R, Nalini R, et al. Características de pacientes com diabetes propenso à cetose (KPD) apresentando pancreatite aguda: implicações para a história natural e etiologia de um subgrupo KPD. *Endocr Pract* 2013; 19:243.
46. Gaba R, Gambhire D, Uy N. Fatores associados à recaída precoce para dependência de insulina em diabetes A-β⁺ propenso à cetose não provocada. *J Diabetes Complications* 2015.
47. Gupta P, Liu Y, Lapointe M, et al. Alterações na adiponectina circulante, leptina, glicose e peptídeo C em pacientes com diabetes propenso à cetose. *Diabet Med* 2015; 32:692.
48. Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, et al. Predição metabólica e imunogenética de remissão de insulina a longo prazo em pacientes africanos com diabetes atípico. *Diabet Med* 2002; 19:832.
49. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Estudo randomizado de terapia de insulina basal-bolus no tratamento hospitalar de pacientes com diabetes tipo 2 (ensaio RABBIT 2). *Diabetes Care* 2007; 30:2181.
50. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Crises hiperglicêmicas em pacientes adultos com diabetes: uma declaração de consenso da American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:2739.
51. Otiniano ME, Balasubramanyam A, Maldonado M. Presença da síndrome metabólica distingue pacientes com diabetes propenso à cetose que têm um fenótipo diabético Tipo 2. *J Diabetes Complications* 2005; 19:313.
52. Vellanki P, Smiley DD, Stefanovski D, et al. Estudo controlado randomizado de metformina e sitagliptina na remissão de normoglicemia de longo prazo em pacientes afro-americanos com crises hiperglicêmicas. *Diabetes Care* 2016; 39:1948.



53. Hsin Yu E, Guo HR, Wu TJ. Fatores associados à descontinuação da terapia com insulina após cetoacidose diabética em pacientes diabéticos adultos. *Diabet Med* 2001; 18:895.
54. Rasouli N, Elbein SC. O controle glicêmico melhorado em indivíduos com diabetes atípico resulta da secreção de insulina restaurada, mas não da sensibilidade à insulina melhorada. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6331.
55. Piñero-Piloña A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Diabetes tipo 1 idiopático em Dallas, Texas: uma experiência de 5 anos. *Diabetes Care* 2001; 24:1014.