



Revisão

Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico

Daniela Guelho^{a,*}, Isabel Paiva^a e Manuela Carvalheiro^b

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E., Coimbra, Portugal

^b Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 17 de outubro de 2012

Aceite a 28 de maio de 2013

On-line a 25 de julho de 2013

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 1

Tipo 2

Diabetes autoimune no adulto

Fisiopatologia

R E S U M O

Introdução: A diabetes mellitus é maioritariamente subdividida em diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). No entanto, a existência de fatores genéticos, imunológicos e metabólicos partilhados entre estas 2 entidades e a evidência clínica de uma forma de diabetes autoimune diagnosticada no adulto (LADA) sugerem a possibilidade de uma continuidade fisiopatológica.

Objetivo: Descrever os principais mecanismos genéticos, imunológicos e metabólicos comuns ao desenvolvimento de DM1 e de DM2. Fundamentar a hipótese de um contínuo fisiopatológico entre os 2 principais subtipos de diabetes.

Métodos: Pesquisa sistematizada na base de dados da PubMed de artigos originais ou de revisões sistemáticas publicados até abril de 2013. Os termos de pesquisa utilizados foram: «type 1 diabetes mellitus»; «type 2 diabetes mellitus»; «latent auto-immune diabetes in adults»; «pathophysiology».

Conclusões: A LADA assume, sob o ponto de vista fisiopatológico, uma posição intermédia entre a DM1 e a DM2 com partilha de mecanismos genéticos e imunológicos. Verificou-se que a autorreatividade celular e apoptose da célula β não são processos exclusivos da DM1 e que a insulino-resistência, sendo um elemento fulcral na patogénese da DM2, condiciona uma progressão mais rápida da DM1. A expressão fenotípica da diabetes resulta assim do desequilíbrio criado entre estes mecanismos fisiopatológicos, ao longo da evolução da doença. Mais do que a classificação do doente num destes subtipos de diabetes é o reconhecimento dos mecanismos conducentes às alterações metabólicas que permite uma terapêutica adequada. A definição de LADA como entidade isolada poderá vir a ser retirada.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Diabetes mellitus – a «continuum» pathophysiological

A B S T R A C T

Introduction: Diabetes mellitus is mainly subdivided into type 1 diabetes (DM1) or type 2 (DM2). The existence of genetic, metabolic and immunological mechanisms involving these two entities, and clinical evidence of an autoimmune form of diabetes diagnosed in adults (LADA), suggests the possibility of a pathophysiological continuity.

Objective: To describe the main genetic, immunological and metabolic mechanisms common to the development of DM1 and DM2. To support the hypothesis of a pathophysiological continuum between the two main subtypes of diabetes.

Methods: Systematic search in PubMed database of the original articles or systematic reviews published until April 2013. The search terms used were: «type 1 diabetes mellitus», «type 2 diabetes mellitus», «latent auto-immune diabetes in adults», «pathophysiology».

Conclusions: LADA assumes, under the pathophysiological point of view, an intermediate position between DM1 and DM2, sharing genetic and immunological mechanisms. It was found that self-reactivity and apoptosis of the β cell are not exclusive processes of DM1, and that insulin resistance, being a key factor in the pathogenesis of DM2, determines a more rapid progression of DM1. Phenotypic expression of diabetes results from the imbalance created between these pathophysiological mechanisms, along the course of the disease. More than the classification of the patient in a subtype of diabetes it is the

Keywords:

Diabetes mellitus type 1

Type 2

Latent autoimmune diabetes in adults

Pathophysiology

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: daniela.guelho@hotmail.com (D. Guelho).

recognition of mechanisms leading to metabolic changes that allows an adequate therapy. The definition of LADA as an isolated entity could be withdrawn.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Classificada pela Organização Mundial de Saúde em 4 subtipos etiologicamente distintos¹, na prática clínica a diabetes mellitus assume-se maioritariamente sob a forma de diabetes tipo 1 (DM1) ou tipo 2 (DM2). Numa distinção simplista, a DM1 parece resultar de uma destruição da célula β pancreática essencialmente na decorrência de fenómenos autoimunes, e a DM2 parece variar entre um estado de insulino-resistência predominante com défice insulínico relativo e um predomínio do defeito secretor com insulino-resistência associada².

Na prática, com base nestes pressupostos, o diagnóstico de DM1 estabelece-se geralmente em doentes jovens, magros, com manifestações clínicas e analíticas compatíveis com insulinopenia, sendo confirmado pela presença de autoanticorpos antigénios específicos ou de determinados alelos do antigénio leucocitário humano (HLA). A DM2, por ausência de marcadores específicos, normalmente diagnostica-se após exclusão de DM1 ou de outras causas determinantes de hiperglicemia, nomeadamente outras endocrinopatias³.

A existência de uma forma de diabetes autoimune diagnosticada no adulto, denominada «latent auto-imune diabetes in adults» (LADA), sugere a possibilidade de uma continuidade fisiopatológica entre estas entidades. Recentes estudos europeus revelaram que aproximadamente um décimo (9,7%) dos doentes com diabetes diagnosticada entre os 30-70 anos apresentam uma forma autoimune da doença, sendo a LADA mais prevalente que a diabetes mellitus tipo 1 clássica⁴. O diagnóstico de LADA baseia-se em 3 critérios: (1) idade superior a 30 anos; (2) positividade para pelo menos um dos 4 autoanticorpos identificados na DM1; e (3) ausência de necessidade de insulino-terapia nos primeiros 6 meses após o diagnóstico⁵. Além da presença de autoimunidade com disfunção imunomediada da célula β em doentes com características fenotípicas de DM2, verificou-se que também existe partilha de características genéticas, tanto da DM1⁶⁻⁸ como da DM2⁹, e que a insulino-resistência também integra a sua etiopatogenia¹⁰.

Desta forma, a existência de fatores imunológicos, genéticos e metabólicos que se podem associar simultaneamente à DM1 e à DM2 dificulta o estabelecimento de um diagnóstico clínico imediato e definitivo em cada doente, e acima de tudo permite fundamentar a hipótese de um «continuum» fisiopatológico dos diferentes subtipos de diabetes tradicionalmente definidos. Assim, pode ser questionado o rigor da individualização da LADA como definindo uma entidade clínica e fisiopatológica isolada¹¹.

Predisposição genética

Diabetes mellitus tipo 1

O locus IDDM1 da região HLA Classe II, no braço curto do cromossoma 6 (6p21), codifica múltiplos genes envolvidos na função e regulação da resposta imune e constitui o principal determinante genético da DM1⁷. O risco associado ao genótipo HLA é definido pela combinação de alelos de suscetibilidade e de proteção. O maior risco é conferido pelos haplótipos de predisposição: HLA-DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2) (geralmente herdado com o DRB1*0301 [DR3]) e HLA-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) (geralmente herdado com DRB1*0401 ou DRB1*0405 [DR4]). Os alelos de proteção são: HLA DRB1*1501/DQA1*0102-DQB1*0602 (DR2-DQ6)⁷.

Um indivíduo portador de genótipo HLA de elevada predisposição para a DM1 contabiliza um risco absoluto de apenas 5% para desenvolver a doença pelos 15 anos de idade. Esse risco quadruplica na presença de história familiar de DM1, sugerindo o efeito aditivo de outros genes⁷.

Os 3 principais loci não-HLA estabelecidos na DM1 são: o número variável de frequências repetidas (VNTR) do gene da insulina (IDDM2), o gene *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen* (CTLA4) e o gene *protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 22* (PTPN22)¹².

O locus IDDM2 constitui o segundo maior locus de suscetibilidade para DM1. Localiza-se no gene da insulina, no braço curto do cromossoma 11 (11p15.5) e contribui com 10% da suscetibilidade genética para a doença. A associação mais forte foi definida para a região VNTR¹³, extremamente polimórfica, que compreende 3 classes de alelos de acordo com o seu tamanho, sendo este determinado pelo número de repetições. Com distribuição bimodal, os alelos tendem a agrupar-se em intervalos de 30-60 repetições (alelos classe I) ou de 120-170 repetições (alelos classe III), sendo os alelos classe II, com um número intermédio de repetições, extremamente raros¹⁴. O gene da insulina é ativamente transcrito no timo sendo que os diferentes alelos modulam a tolerância à insulina através da sua concentração local. Comparativamente aos alelos classe I, os alelos classe III associam-se a uma transcrição de insulina 2 a 3 vezes superior e otimizam uma seleção negativa de linfócitos T autorreativos ou uma seleção positiva de células T reguladoras¹⁵. A homozigotia para alelos VNTR classe I (genótipo AA) determina níveis mais baixos de insulina no timo, que podem conduzir à autoimunidade.

O gene *CTLA4*, localizado no braço longo do cromossoma 2 (2q23), codifica uma molécula da superfície celular da superfamília das imunoglobulinas¹⁶. Inúmeros polimorfismos deste gene têm sido associados com a DM1 devido ao seu papel regulador da resposta imune. O polimorfismo 49A>G do gene *CTLA4* (genótipo A/G) associa-se a uma maior predisposição para o desenvolvimento de DM1 ou de outras patologias autoimunes⁷.

Por fim, o gene *PTPN22*, localizado no braço curto do cromossoma 1 (1p13), codifica a proteína tirosina fosfatase, que é expressa primariamente nos tecidos linfoides, e inibe a ativação das células T¹⁶. O polimorfismo C1858T do gene *PTPN22* (genótipo CT/TT), à semelhança do anterior, predispõe ao desenvolvimento de patologia autoimune, nomeadamente DM1.

Diabetes mellitus tipo 2

A DM2, sendo uma doença poligénica por excelência, tem mais de 40 loci genéticos referenciados. No entanto, coletivamente explicam menos de 10% do componente genético da doença¹⁷. A natureza heterogénea da DM2 e a complexidade nos seus padrões de transmissão genética limitam a identificação precisa dos genes que contribuem para a doença. Recentes estudos de associação do genoma completo «Genome-wide association study (GWAS)» têm introduzido e validado sucessivamente novos loci; curiosamente, muitos parecem associar-se mais à secreção insulínica do que à insulino-resistência¹⁸.

Atualmente, o gene *transcription factor-like 2* (*TCF7L2*) no cromossoma 10 (10q25) constituiu o principal marcador genético associado à DM2. O *TCF7L2* é um fator de transcrição envolvido na via de sinalização Wnt. O polimorfismo *TCF7L2* C7903146T

(genótipo CT/TT) associa-se a um aumento de aproximadamente 50% no risco de DM2 dos indivíduos portadores¹⁹.

O gene *SLC30A8*, localizado no cromossoma 8 (8q24.11), codifica a proteína ZnT8 que efetua o transporte de zinco para o citoplasma celular e pelos grânulos secretores de insulina nas células β pancreáticas²⁰. Recentes estudos de associação genética têm demonstrado que os indivíduos portadores do polimorfismo rs13266634 C>T do gene *SLC30A8* possuem um maior risco para o desenvolvimento de DM2²¹.

Diabetes mellitus tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes autoimune diagnosticada no adulto: semelhanças genéticas

Vários estudos epidemiológicos revelaram uma associação positiva entre a história familiar de diabetes mellitus e o risco de aparecimento de novos casos tanto de DM1 como de DM2. Na Suécia, 32% das pessoas com diabetes tipo 1 referiram um familiar com DM2, comparativamente a 12,5% de casos no grupo de referência de não diabéticos²². Na Finlândia, 14% das famílias com mais do que um elemento diabético tipo 2 apresentaram também no seu seio uma pessoa com diabetes tipo 1²³. A presença de uma história familiar com DM1 e DM2 também parece aumentar a frequência de LADA. Os anticorpos anti-glutamato descarboxilase 65 (Acs anti-GAD) foram mais frequentemente identificados em pessoas com diabetes tipo 2 provenientes destas famílias (18%) do que naqueles provenientes de famílias em que apenas havia o diagnóstico de casos de DM2 (8%)²³. Por outro lado, uma «predisposição genética dupla» parece induzir um fenótipo intermédio na pessoa com diabetes. Nas famílias com casos de DM1 e DM2 as pessoas com diabetes tipo 1 apresentam maior resistência à insulina²⁴ e mais complicações cardiovasculares²⁵, as pessoas com diabetes tipo 2 são mais magras e registam menos complicações cardiovasculares²⁶, e as pessoas com LADA apresentam concentrações de peptídeo C inferiores²⁶.

Estes dados sugerem que uma grande proporção de pessoas com diabetes pode ter os processos genéticos de DM1 e de DM2 a contribuir para o seu fenótipo e que a LADA poderá constituir a intersecção genética entre estas 2 entidades, sendo que:

- As pessoas com LADA, de forma similar ao verificado na DM1, apresentam uma maior frequência de alelos HLA de suscetibilidade, quer em comparação com as pessoas com diabetes tipo 2 (27 vs. 6,9%)⁶ quer com a população geral (16,9 vs. 7,3%)²⁷. No entanto, contabilizam uma maior frequência de alelos protetores (8,1%) comparativamente às pessoas com DM1 (3,2%)⁶, facto justamente apontado como a possível explicação para a sua evolução mais indolente. Assim, a mediação HLA suporta simultaneamente o conceito de continuidade, com uma tendência decrescente na frequência de alelos de suscetibilidade entre os diferentes subtipos de diabetes. Segundo o estudo de Lin et al., o haplótipo DQ2 apresentou frequências de 15-21,2% na DM1, de 4,6-12,7% na LADA e de apenas 3,6% na DM2, face a uma frequência de 3,3% no grupo de controlo²⁸.
- Como a insulina tem um papel central na patogénese de ambas as formas de diabetes, o seu gene tem sido considerado o candidato ideal para mediar uma suscetibilidade genética comum. As pessoas com diabetes tipo 1 são mais frequentemente homocigóticas para alelos classe I (76%) do que aquelas com diabetes tipo 2 (53%) ou a população geral (56%). As pessoas com LADA apresentam uma frequência do genótipo AA sobreponível à registada nas pessoas com diabetes tipo 1⁸. Relativamente aos alelos classe III deste gene, apesar da controvérsia entre os diferentes estudos e de não se comprovar um excesso de homocigotia nas pessoas com diabetes tipo 2, a sua expressão parece associar-se a

hiperinsulinemia em jejum, maior insulino-resistência e maior índice de massa corporal (IMC)²⁹.

- Relativamente aos outros 2 principais *loci* não-HLA estabelecidos na DM1, as pessoas com LADA também registam uma maior frequência dos genótipos de suscetibilidade. O genótipo A/G do gene *CTLA4* apresenta uma frequência similar à verificada nas pessoas com DM1 (69%)³⁰ e os genótipos CT/TT do gene *PTPN22* contabilizam uma frequência decrescente nas pessoas com DM1 (32%), LADA (29,7%), DM2 (23%) e o grupo de controlo não diabético (17,1%)³¹.
- A identificação do gene *TCF7L2* como o principal gene de suscetibilidade para o desenvolvimento de DM2 possibilitou testar novas hipóteses de mediação genética. Apesar de não se verificar um aumento da frequência dos genótipos CT/TT do referido gene na DM1, as pessoas com LADA registam um aumento da sua frequência muito semelhante ao verificado naquelas com diabetes tipo 2^{9,32}. A homocigotia para este alelo é mais frequente em indivíduos mais jovens³³, com menor IMC³², e condiciona uma concentração de peptídeo C inferior³⁴.
- Por fim, o locus *SLC30A8*, incrementador de risco para o desenvolvimento de DM2 codifica a proteína ZnT8, alvo major para autoanticorpos (Acs anti-ZnT8) na DM1³⁵.

Autoimunidade

Imunidade humoral

Até ao momento, tem sido a presença de autoanticorpos antigénios específicos que tem permitido distinguir a DM1 e a LADA da DM2. Aos 4 autoanticorpos – anti-ilheus de Langerhans (ICA), anti-insulina (Acs anti-insulina), anti-tirosina fosfatase (Acs anti-IA-2) e Acs anti-GAD – mais amplamente utilizados³⁶, associaram-se recentemente os Acs anti-ZnT8. Estes últimos parecem complementar o papel dos anteriores na identificação de DM1³⁵.

Sendo que na DM1 a expressão dos marcadores de autoimunidade se vai combinando em diferentes proporções ao longo da evolução da doença, na LADA os principais anticorpos identificados são os ICA e os Acs anti-GAD, de forma isolada ou em combinação com os Acs anti-IA-2 e os Acs anti-ZnT8. Isoladamente, cada um destes 2 últimos anticorpos apresenta frequências semelhantes e pouco significativas³⁷. Os Acs anti-insulina, que constituem um marcador específico da DM1, pela sua raridade em adultos, são aparentemente desprovidos de utilidade na LADA³⁸. Estes doentes apresentam frequentemente positividade isolada para os Acs anti-GAD³⁹, sendo que a sua existência é suficiente para identificar uma maior deficiência de insulina em relação à DM2. Doentes com múltiplos anticorpos identificados, ou elevados títulos de Acs anti-GAD, apresentam uma aproximação gradual às características fenotípicas da DM1 – menor idade à data do diagnóstico, menor concentração de peptídeo C, maior probabilidade de vir a necessitar de insulina^{4,40,41}, bem como maior probabilidade de associar outros processos autoimunes⁴². Alguns autores defendem inclusivamente a subdivisão em LADA tipo 1 e LADA tipo 2, consoante a maior aproximação às características fenotípicas de cada subtipo de diabetes⁴³. A frequência de genótipos HLA de suscetibilidade para DM1 também se associa com a concentração sérica dos Acs anti-GAD: frequências de 30% em casos de concentrações baixas do anticorpo, quase 50% se concentrações elevadas⁴³.

Além de diferenças na positividade e no agrupamento dos autoanticorpos identificados, também parecem existir diferenças antigénicas específicas entre a LADA e DM1 que podem justificar as suas diferentes evoluções:

- Os Acs anti-GAD e Acs anti-IA-2 constituíam 60% dos autoanticorpos anti-ilheus identificados em pessoas com diabetes tipo 1,

mas apenas 37,5% dos autoanticorpos naquelas com LADA. Estes dados, apresentados por Seissler et al., sugerem a existência de outros antigénios ainda não caracterizados⁴⁴.

- A subclasse Ig4 dos Acs anti-GAD é predominante no soro das pessoas com LADA, o que condiciona uma resposta Th2 dominante em apoio a uma resposta imune mais controlada⁴⁵. Esta restrição de subclasse pode ser geneticamente determinada, dependente dos antigénios que mantêm a produção dos anticorpos ou resultado de fatores regulatórios⁴⁶.
- O processo de reconhecimento do antigénio GAD65 é diferente. Os anticorpos das pessoas com LADA apresentam uma menor ligação à porção terminal-COOH do GAD65 (65 vs. 90%) e uma maior ligação à porção terminal-NH2 (20 vs. 5%), comparativamente às pessoas com DM1⁴⁷.
- Verificou-se também, na LADA, maior reatividade a uma proteína de tirosina fosfatase 2 específica (IA-2256-760). Através da utilização de 7 partículas IA2 sintetizadas verificou-se que a especificidade deste marcador, atualmente, poderá estar a ser subestimada, através da análise dos autoanticorpos clássicos⁴⁸.

Imunidade celular

Aproximadamente 50% das pessoas com diabetes tipo 1 sem autoanticorpos identificados são portadores de alelos de alto risco, alertando para a presença de autoimunidade atualmente indetectável apenas pela pesquisa de anticorpos⁴⁹. Ao longo dos anos identificou-se, quer na DM1 quer na LADA, reatividade das células T a múltiplas proteínas dos ilhéus^{50–52}. A presença de células T reativas correlaciona-se diretamente com a disfunção pancreática. Estas identificam os indivíduos com maior lesão da célula β , em comparação com a demonstração isolada da presença de autoanticorpos⁵³. Na LADA, esta reatividade apresenta uma magnitude inferior e é mais heterogênea do que na DM1. Ambas apresentam resposta semelhante para proteínas de regiões específicas, nomeadamente na vizinhança dos 97 kDa, mas diferem na resposta a proteínas de outras regiões, espelhando assim semelhanças, mas mantêm diferenças, dos mecanismos regulatórios⁵².

A incapacidade dos métodos atuais na identificação de autoanticorpos afastou durante algum tempo o conceito da existência de fenómenos imunológicos na DM2. No entanto, a identificação de autorreatividade das células T em pessoas com fenótipo de DM2, sem autoanticorpos identificados (designados por T-LADA), evidenciou o papel da autoimunidade no progressivo declínio da célula β observada nestes doentes⁵⁴. Estes achados permitem a utilização de novos marcadores para o diagnóstico, com a vantagem de menores flutuações individuais do que o doseamento de autoanticorpos (cuja negatividade aumenta tanto com a idade aquando do diagnóstico como posteriormente com o decorrer do tempo)⁴⁹. No entanto, são ainda necessários estudos longitudinais complementares, que avaliem as repercussões destes achados com o passar do tempo, na falência da célula β ou no aparecimento de autoanticorpos⁵⁴.

Integração metabólica e funcional

Insulino-resistência

A insulino-resistência é universalmente reconhecida na patogénese da DM2⁵⁵, mas também parece contribuir para a história natural da DM1⁵⁶ e da LADA¹⁰.

Em 2001, Wilkin defendeu o conceito da insulino-resistência na patogénese DM1 ao sugerir a intervenção de 3 principais processos, denominados «aceleradores», nos diferentes subtipos de diabetes: (1) insulino-resistência, (2) autoimunidade e (3) constituição física (sobrecarga ponderal ou obesidade)⁵⁷. Esta teoria, reconhecida como «hipótese do acelerador», representou uma perspetiva

inovadora na compreensão da evolução da diabetes mellitus, mas despoletou uma grande controvérsia na comunidade científica.

Até ao momento não existem dados que comprovem o papel de acelerador da insulino-resistência na apoptose das células β ou no desenvolvimento de autoimunidade⁵⁸. A resistência à insulina funciona apenas como uma covariável, que acelera o desenvolvimento da doença em indivíduos geneticamente predispostos e incapazes de acompanhar o aumento das necessidades de insulina, por apresentarem a função das células β comprometida (no caso da DM1 por um processo autoimune)⁵⁶.

Chiu et al. verificaram, pelo modelo homeostático de medição de resistência à insulina (HOMA-IR) ajustado ao IMC, que as pessoas com LADA apresentavam valores de insulino-resistência significativamente superiores aos do grupo de controlo não diabético e comparáveis aos das pessoas com diabetes tipo 2. Uma vez que as pessoas com LADA frequentemente são obesas, a interação da insulino-resistência (característica da DM2) com a lesão autoimune da célula β (característica da DM1) poderá determinar a sua progressão clínica. Este estudo inferiu ainda que as pessoas com LADA apresentavam um risco semelhante ao das pessoas com diabetes tipo 2 para o desenvolvimento de comorbilidades associadas à insulino-resistência (dislipidemia, disfunção endotelial, hipertensão, coagulopatia e aterosclerose)¹⁰. Este é um tema controverso, existindo trabalhos recentes que mostram que a frequência de síndrome metabólica em doentes com LADA (37,3%) é superior à apresentada por pessoas com DM1 (15,5%) e inferior à apresentada por pessoas com DM2 (67,2%)⁵⁹.

Disfunção da célula β

Na DM1, a falência pancreática está predominantemente dependente de fenómenos autoimunes, que induzem perda celular e consequente dependência de insulina exógena. Na altura do diagnóstico existe uma redução de 70-80% na massa de células β . A ausência de simultaneidade de fenómenos de necrose e a presença de graus variados de insulite sugerem que esta perda celular é lenta e progressiva ao longo dos anos⁶⁰.

Na DM2, o controlo do metabolismo glicémico depende tanto do número total de células β como da sua capacidade secretora⁵⁵. Inicialmente, para compensar uma insulino-resistência constante, verifica-se um aumento tanto da produção e secreção de insulina como do número total de células β . Posteriormente, este mecanismo compensatório falha, promovendo o despoletar e a progressão da doença⁶¹. São vários os condicionantes de disfunção da célula β , entre os quais o declínio fisiológico decorrente do envelhecimento, a carga genética individual, o grau de insulino-resistência, a acumulação pancreática de peptídeo amiloide, o desenvolvimento de anomalias do eixo das incretinas, um aumento do stress oxidativo com acumulação de espécies reativas de oxigénio e um aumento da concentração sérica de glicose e ácidos gordos livres⁵⁵. Alguns destes mecanismos, particularmente o ciclo vicioso induzido pela «glicolipototoxicidade», não só se correlacionam negativamente com a secreção de insulina como parecem induzir a apoptose celular⁶². Os estudos anatomopatológicos iniciais verificaram uma redução de 25-50% na massa de células β na altura do diagnóstico de DM2^{55,60}. No entanto, quando ajustada ao IMC, essa redução é significativamente maior, com índices apoptóticos 3 vezes superiores⁶³.

Desta forma, a apoptose das células β é um processo transversal nos diferentes subtipos de diabetes. Muitos fatores envolvidos em processos específicos da DM1 também medeiam a lesão celular despoletada na DM2: IL-1 β , Fas, fator nuclear- $\kappa\beta$, stress do retículo endoplasmático e aumento da expressão de c-Myc⁶⁴. Os mediadores inflamatórios inerentes à DM1 (inflamação crónica dos ilhéus) e à DM2 (inflamação sistémica) parecem combinar-se numa via final comum resultando na falência da célula β .

Na LADA a disfunção da célula β tem sido reportada como intermédia entre os 2 principais subtipos de diabetes. As pessoas com LADA apresentam um maior declínio dos níveis de peptídeo C face às pessoas com diabetes tipo 2, mas menor que o reportado nos casos de DM1⁶⁵.

Conclusão

As pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2 concentram-se nas mesmas famílias. O perfil genético condiciona o percurso evolutivo das diferentes formas de diabetes. A mediação HLA suporta o conceito de continuidade, no entanto, múltiplos genes parecem prestar uma importante contribuição. A LADA, numa espécie de «intersecção genética», partilha características tanto com a DM1 (genes HLA, *INS*, *PTPN22* e *CTLA4*) como com a DM2 (gene *TCF7L2*), sendo que variantes alélicas do mesmo gene poderão mesmo contribuir para o desenvolvimento de ambos os subtipos de diabetes (genes *INS* e *SLC30A8*). Esta herança modula o fenótipo do doente, aumentando a positividade para autoanticorpos e prejudicando a secreção de insulina.

Neste aspeto, a LADA assemelha-se à DM1 ou à DM2, de acordo com número e concentração dos autoanticorpos identificados. Além de humoral, também se verificam processos de autorreatividade celular tanto na DM1 e na LADA, como na DM2, evidenciando a importância de redefinir conceitos e reconhecer o contributo de fenómenos imunes para a falência da célula β nas pessoas com diabetes tipo 2.

Os processos autoimunes podem assumir diversas formas, em diferentes indivíduos, com diferentes cargas genéticas, e podem mesmo coexistir com outros processos de doença, nomeadamente com insulino-resistência¹¹. Esta associa-se a uma progressão mais rápida da DM1 e contribui para o aparecimento da LADA. Quando ajustados ao IMC, os índices de insulino-resistência nas pessoas com LADA e com DM2 são sobreponíveis. Por fim, tanto na DM1 como na DM2 ocorre perda funcional e estrutural das células β . Fenómenos genéticos, imunológicos e metabólicos parecem convergir em mecanismos moleculares comuns condicionando a apoptose da célula β .

Segundo os autores, a hipótese de um «continuum» fisiopatológico fundamenta-se no princípio de que para o desenvolvimento de diabetes mellitus num determinado indivíduo, é necessária a interação de fatores desencadeantes (p. ex. obesidade) com a sua base individual de suscetibilidade (p. ex. determinantes genéticos).

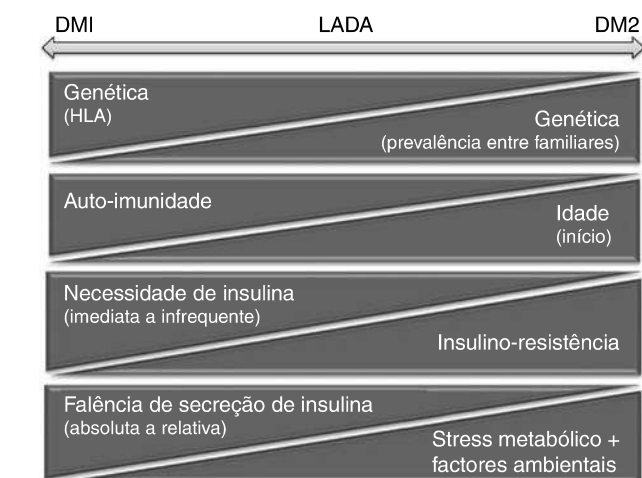


Figura 1. Comparação qualitativa das características associadas a DM1 e DM2 e representação da sua influência no desenvolvimento clínico da doença, de baixa para elevada e de elevada para baixa.

É do tipo de desequilíbrio criado que resulta o aparecimento de manifestações fenotipicamente distintas, aproximando-se mais de um ou do outro extremo do espectro da doença (fig. 1). Dada a sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos descritos, a designação de LADA, como entidade isolada, poderá vir a ser retirada.

Para o clínico e para o doente é menos importante classificar o subtipo de diabetes do que entender a patogénese da hiperglicemia e tratá-la efetivamente². Uma compreensão holística da fisiopatologia da doença em cada doente permite uma abordagem mais dirigida e eficaz, bem como um melhor acompanhamento do seu percurso evolutivo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Organization WH. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. 2006.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
3. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, Buzetti R, Mauricio D, De Leiva A, et al. Diabetes classification: Grey zones, sound and smoke: Action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:511-9.
4. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Bevan 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*. 2013;36:908-13.
5. 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*. 2005;48:2206-12.
6. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lonholm E, Nilsson P, Tuomi T, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1433-7.
7. Kantarova D, Buc M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res*. 2007;56:255-66.
8. Tuomi T. Type 1 and type 2 diabetes: What do they have in common? *Diabetes*. 2005;54 Suppl 2:S40-5.
9. Field SF, Howson JM, Smyth DJ, Walker NM, Dunger DB, Todd JA. Analysis of the type 2 diabetes gene, *TCF7L2*, in 13,795 type 1 diabetes cases and control subjects. *Diabetologia*. 2007;50:212-3.
10. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeber J, Brooks-Worrel B, Goel A, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:237-44.
11. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: Long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*. 2010;53:1250-3.
12. Silva MMD, Davini E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:166-80.
13. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1984;33:176-83.
14. Owerbach D, Aagaard L. Analysis of a 1963-bp polymorphic region flanking the human insulin gene. *Gene*. 1984;32:475-9.
15. Heath VL, Moore NC, Parnell SM, Mason DW. Intrathymic expression of genes involved in organ specific autoimmune disease. *J Autoimmun*. 1998;11:309-18.
16. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of type 1 diabetes: What's next? *Diabetes*. 2010;59:1561-71.
17. Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev*. 2010;31:183-93.
18. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51:1100-10.
19. Zeggini E, McCarthy MI. *TCF7L2*: The biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia*. 2007;50:1-4.
20. Kawasaki E. *ZnT8* and type 1 diabetes [Review]. *Endocr J*. 2012;59:531-7.
21. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445:881-5.
22. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study—results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia*. 1989;32:2-6.

23. Li H, Lindholm E, Almgren P, Gustafsson A, Forsblom C, Groop L, et al. Possible human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2001;86:574–82.
24. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* 2000;49:626–32.
25. Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care.* 1998;21:610–4.
26. Li H, Isomaa B, Taskinen MR, Groop L, Tuomi T. Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:589–94.
27. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia.* 2007;50:68–73.
28. Lin J, Zhou ZG, Wang JP, Zhang C, Huang G. From type 1, through LADA, to type 2 diabetes: A continuous spectrum? *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1150:99–102.
29. O'Dell SD, Bujac SR, Miller GJ, Day IN. Associations of IGF2 Apal RFLP and INS VNTR class I allele size with obesity. *Eur J Hum Genet.* 1999;7:821–7.
30. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:337–40.
31. Vatay A, Rajczyk K, Pozsonyi E, Hosszafalusi N, Prhohaska Z, Fust G, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett.* 2002;84:109–15.
32. Lukacs K, Hosszafalusi N, Dinya E, Bakacs M, Madacsy L, Panczel P. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: A meta-analysis and an individual study. *Diabetologia.* 2012;55:689–93.
33. Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E, Borg H, Nilsson P, Arnqvist HJ, et al. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15–34 years) but not in middle-aged (40–59 years) diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51:2224–32.
34. Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Grzeszczak W, Gorska M, Szelachowska M. Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol.* 2010;47:83–6.
35. Vermeulen I, Weets I, Asanghanwa M, Ruige J, Van Gaal L, Mthieu C, et al. Contribution of antibodies against IA-2beta and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34:1760–5.
36. Bingley PJ. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95:25–33.
37. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, Pietro S, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care.* 2010;33:104–8.
38. Juneja R, Hirsch IB, Naik RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1 (1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2001;50:1008–13.
39. Harrison LC. Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:71–82.
40. van Deutekom AW, Heine RJ, Simsek S. The islet autoantibody titres: Their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008;25:117–25.
41. Buzzetti R, di Pietro S, Giacari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:932–8.
42. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagne G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA Titer-Related Risk for Organ-Specific Autoimmunity in LADA Subjects Subdivided according to Gender (NIRAD Study 6). *J Clin Endocrinol Metabol.* 2012;97:3759–65.
43. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia.* 2001;44:1005–10.
44. Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, et al. Immunological heterogeneity in type 1 diabetes: Presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia.* 1998;41:891–7.
45. Hillman M, Torn C, Thorgeirsson H, Landin-Olsson M. IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:1984–9.
46. Hawa MI, Fava D, Medici F, Deng YJ, Notkins AL, De Mattia G, et al. Antibodies to IA-2 and GAD65 in type 1 and type 2 diabetes: Isotype restriction and polyclonality. *Diabetes Care.* 2000;23:228–33.
47. Hampe CS, Kockum I, Landin-Olsson M, Torn C, Ortvqvist E, Persson B, et al. GAD65 antibody epitope patterns of type 1.5 diabetic patients are consistent with slow-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1481–2.
48. Tiberti C, Giordano C, Locatelli M, Bosi E, Bottazzo GF, Buzzetti R, et al. Identification of tyrosine phosphatase 2 (256–760) construct as a new, sensitive marker for the detection of islet autoimmunity in type 2 diabetic patients: The non-insulin requiring autoimmune diabetes (NIRAD) study 2. *Diabetes.* 2008;57:1276–83.
49. Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barher J, Klingensmith G, et al. Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2007;92:88–92.
50. Seyfert-Margolis V, Gislis TD, Asare AL, Wang RSM, Dosch HM, Brooks-Worrell B, et al. Analysis of T-cell assays to measure autoimmune responses in subjects with type 1 diabetes: Results of a blinded controlled study. *Diabetes.* 2006;55:2588–94.
51. Herold KC, Brooks-Worrell B, Palmer J, Dosch HM, Peakman M, Goltz P, et al. Validity and reproducibility of measurement of islet autoreactivity by T-cell assays in subjects with early type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:2588–95.
52. Brooks-Worrell BM, Juneja R, Minokadeh A, Greenbaum CJ, Palmer JP. Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 1999;48:983–8.
53. Goel A, Chiu H, Felton J, Palmer JP, Brooks-Worrell B. T-cell responses to islet antigens improves detection of autoimmune diabetes and identifies patients with more severe beta-cell lesions in phenotypic type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56:2110–5.
54. Brooks-Worrell BM, Reichow JL, Goel A, Ismail H, Palmer JP. Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34:168–73.
55. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58:773–95.
56. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care.* 2008;31:146–50.
57. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44:914–22.
58. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:321–5.
59. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, Esquerda A, Rius F, Blanco-Vaca F, et al. Latent autoimmune diabetes (LADA) is perched between type 1 and type 2: Evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metabol Res Rev.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.2411> [Epub ahead of print].
60. Kloppel G, Lohr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Path Res.* 1985;4:110–25.
61. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 3:S16–21.
62. Poynter V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: Fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:351–66.
63. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:102–10.
64. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: From metabolic stress to therapy. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S161–4.
65. Hosszafalusi N, Vatay A, Rajczyk K, Prohaska Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003;26:452–7.