

CLASSIFICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

RATINGS OF DIABETES MELITTUS

Vera Lúcia Sampar de Souza Novaes¹; Fernanda Castelo Branco²; Andrea Livia Silva Rocha³

¹Professora Doutora do Centro Universitario Padre Anchieta, ²Nutricionista da ADJ Diabetes Brasil, ³Nutricionista

Resumo

Diabetes Mellitus (DM) se refere a um grupo heterogêneo de doenças que se caracterizam por uma alteração no metabolismo da glicose, resultando em aumentos persistentes nos níveis de glicose no sangue (hiperglicemia). A classificação do DM foi redesenhado em publicação da ADA 1997 e OMS 2006 e as últimas diretrizes nacionais e internacionais recomendam classificação do DM em quatro categorias. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) e outros tipos. A definição de DM "outros tipos", atribuído pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para um conjunto de outros tipos de diabetes, não são tão conhecidos, como: Diabetes no Adulto do Jovem (MODY), Diabetes Auto-imune Latente do adulto (LADA), Diabetes Mellitus mitocondrial (MIDD) e Diabetes Neo- Natal (DMN). Há necessidade de se conhecer a classificação proposta, bem como sua fisiopatologia no sentido de se melhorar o diagnóstico e tratamento. Esta revisão discorre sobre tipos de classificação do DM como 1 e 2 mais conhecidos e inclui os Outros tipos explorando cada um deles.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) refers to a heterogeneous group of disorders that are characterized by an impaired glucose metabolism resulting in persistent increases in blood glucose levels (hyperglycemia). The classification of DM was redesigned in publication of ADA 1997 and WHO 2006 and the latest national and international guidelines recommend classification of DM in four categories. Type 1 DM (DM1), type 2 DM (DM2), Gestational Diabetes and other types. The definition of "other types" DM, given by the World Health Organization (WHO), for several other types of diabetes, are not so well known, like: the Maturity onset diabetes of the young (MODY), Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) and Mitochondrial diabetes mellitus (MIDD). The correct classification of DM type leads to earlier appropriate treatment. This review talks about the types of classification of DM as DM1 and DM2, the best known, and includes the Other types exploring each one of them.

1. INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) refere-se a um grupo de distúrbios heterogêneos que são caracterizados por um metabolismo de glicose deficiente, resultando em aumentos persistentes dos níveis sanguíneos de glicose (hiperglicemia) no contexto da insuficiência de insulina em relação aos níveis elevados de glicose na circulação e sua correta classificação deve partir de princípios fisiopatológicos e ajudar na escolha do tratamento (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2009). A nova classificação do DM foi redefinida em publicações da American Diabetes Association (ADA), de 1997, e da OMS, de 2006. As últimas diretrizes nacionais e internacionais recomendam a classificação do DM em quatro categorias: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), outros tipos e Diabete Gestacional (WHO, 2006). Um aumento do número de diagnósticos do DM2 ocorreu ao mesmo tempo que o aumento da obesidade nas sociedades ocidentais, cerca de 7,0% da população mundial de adultos, e vem afetando cada vez mais jovens (IDF, 2011). O INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2011), apontou para 285 milhões de pessoas com Diabetes Mellitus no mundo e destacou o Brasil em 5º lugar, com 7,6 milhões de casos.

DM tipo 1 é uma doença auto-imune que resulta na deficiência de insulina. Ambos, DM1 e DM2, são distintos dos “Outros tipos”, definição dada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para os vários outros tipos de diabetes, estes não tão conhecidos. São eles: *Maturity onset diabetes of the young* (MODY), *Latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) e *Mitochondrial diabetes mellitus* (MIDD). O diabetes gestacional (GDM) é a quarta categoria definida pela OMS (WHO, 2006).

Considerando ser o DM uma doença crônica que requer tanto uma assistência médica contínua como a educação do paciente, visando o auto-controle da doença, e as sérias complicações agudas e crônicas, estabelecer o diagnóstico precoce é fundamental para reduzir e prevenir os agravos vasculares. O diagnóstico do DM embasa-se na análise da glicose plasmática, da glicemia de jejum e do teste de tolerância oral a glicose (TOTG). Nesse sentido, pacientes com glicemia > 200 mg/dl, após 2 horas de sobrecarga com 75g de glicose, apresentam riscos elevados. Em relação à glicemia de jejum, valores acima de 126 mg/dl se correlacionam relativamente bem com os valores de 2 horas após sobrecarga acima de 200 mg/dl, de modo que glicemias de jejum > 126mg/dl em duas ocasiões confirmam o diagnóstico. Apesar de boa especificidade, a glicemia de jejum tem baixa sensibilidade para afastar diabetes (HARRIS et al., 1997), ou seja, uma glicemia de jejum normal não é

suficiente para afastar o diagnóstico de diabetes, sendo, muitas vezes, necessário realizar o teste de sobrecarga (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2004).

Em alguns casos, pode ocorrer sobreposição de quadros, principalmente no DM que inicia no adulto jovem ou que se apresenta inicialmente com cetoacidose, intermediários ao DM 1 e DM 2. Assim, acréscimos ao sistema de classificação clássico têm sido propostos, avaliando a presença de autoimunidade (anticorpos) e a função de célula β (peptídeo-C) para definir mais precisamente os subtipos (MARASCHIN et al., 2010).

Opções de tratamentos atuais para o DM envolvem mudanças de estilo de vida, tratamento polifarmacológico e uma nutrição equilibrada estabelecida a partir das concentrações adequadas de macronutrientes e micronutrientes, prescritos de forma individualizada e integrada com atividade física do indivíduo. No entanto, para garantir a melhoria no tratamento são necessárias abordagens preventivas para as patologias secundárias a DM e a melhor qualidade de vida dos pacientes. Crescentes evidências indicam que os polifenóis contidos nas frutas, legumes, nozes e chás possuem muitas propriedades na promoção da saúde e prevenção de doenças (CHERNIACK, 2011; VISIOLI et al., 2011). Como resultado, o aumento do consumo de alimentos de origem vegetal tem sido recomendado por agências de saúde em todo o mundo, na tentativa de prevenir as patologias secundárias a DM.

A correta classificação do tipo de DM leva mais precocemente ao tratamento adequado, com maior índice de sucesso na obtenção de um bom controle glicêmico, o que, por sua vez, comprovadamente reduz as complicações microvasculares, tanto em pacientes com DM tipo 1, quanto com DM tipo 2. Pensando em uma melhor qualidade de vida do portador de DM, esta revisão vai tratar especificamente de detalhar os tipos de classificação existentes de DM encontrados atualmente e que não são tão conhecidos como o DM1 e DM2.

2. OBJETIVO

Realizar levantamento das publicações científicas referentes às classificações de DM e detalhar as diferentes formas existentes, explorando cada uma delas.

3. METODOLOGIA

Foram incluídos artigos de pesquisa no período de janeiro de 1986 a dezembro de 2013, utilizando os seguintes identificadores de buscas e respeitando-se a língua da base de dados: Classificação de Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus e ‘Outros tipos’. Diabetes Mellitus Tratamentos Atuais. Diabetes Mellitus e Polifenóis.

A busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed (*National Library of Medicine*).SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).Science Direct.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

Diabetes mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, que é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas.

A classificação atual do DM baseia-se na etiologia e não no tipo de tratamento, portanto os termos DM insulino dependente e DM insulino independente devem ser eliminados dessa categoria classificatória. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e aqui recomendada inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional. Ainda há duas categorias, referidas como pré-diabetes, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são entidades clínicas, mas fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (DCVs).

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência global de diabetes mellitus está aumentando rapidamente como resultado do crescimento e do envelhecimento da população, da urbanização e da crescente prevalência de

obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevivência de pacientes com DM. O número de pessoas com diabetes mellitus em todo o mundo mais do que duplicou nas últimas três décadas (ZIMMET et al., 2001; DANAEI et al., 2011). Em 2012, mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo tiveram diabetes mellitus, destes 90% tinham diabetes mellitus tipo 2 [DM2] (IDF, 2012). As especulações não são animadoras quanto à prevalência de DM tipo 2 para os próximos anos. Aproximadamente 90% dos indivíduos com DM2 apresentam excesso de gordura corporal. Estima-se que 344 milhões de pessoas em todo o mundo tem intolerância à glicose (resposta anormal a uma sobrecarga de glicose por via oral) e em 2030, o número de pessoas com intolerância à glicose deverá aumentar para 398 milhões, ou 7,1% da população adulta (SHAW et al., 2010). Este aumento pronunciado de casos de DM2 deve acontecer também em crianças e adolescentes, onerando ainda mais gastos com a saúde pública.

É difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DM2) em grandes populações, pois envolve seguimento durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DM1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica, apresentando taxas por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos de idade: 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia, por exemplo. Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade. O relatório anual vem mostrando um aumento dos casos de DM1, entre 1989 e 2003, de 5,4% em crianças com idade entre 0 - 4 anos, e tem previsto a incidência da duplicação de novos casos nessa faixa etária até 2.020 (CRUME et al., 2011). Estas tendências de incidência sugerem um papel crítico dos fatores exógenos no desenvolvimento de auto-imunidade das células- β , que surge antes do nascimento ou na vida pós-natal precoce.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

O DM1 é responsável por 5-10% de todos os casos de diabetes, sendo subdividido em tipo 1A, tipo 1B e *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA). DM 1A manifesta-se geralmente em crianças e adolescentes, pela destruição auto-imune das células pancreáticas que leva à absoluta dependência de insulina e hiperglicemia (KOMULAINEN et al., 1999) A destruição de células β parece ser precipitada através de uma combinação de fatores ambientais (NIMRI et al., 2007) em indivíduos geneticamente suscetíveis, porém existem

casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática a DM 1B. Os marcadores de autoimunidade são os autoanticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt), recentemente descrito. Esses anticorpos podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando se detecta hiperglicemia. Além do componente autoimune, o DM1 apresenta intensa associação a determinados genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), alelos que podem suscitar o desenvolvimento da doença ou proteger contra ela (CIZZA et al., 2012).

Em quase todos os casos de DM1, existe quase completa destruição das células β -pancreáticas. Por causa disso, estes pacientes são dependentes do tratamento com a insulina exógena para a sua sobrevivência. A ausência desse tratamento pode conduzir a uma rápida deterioração metabólica para cetoacidose diabética e a morte.

O DM 1B, forma idiopática, corresponde à minoria dos casos e caracteriza-se pela ausência de marcadores de autoimunidade contra as células beta e não associação a haplótipos do sistema HLA. Os indivíduos com essa forma de DM podem desenvolver cetoacidose e apresentam graus variáveis de deficiência de insulina (PUGLIESE, 2013).

DIABETES MELLITUS TIPO 2

O DM tipo 2 constitui-se na forma mais comum da doença e se desenvolve quando existe aumento anormal da resistência à ação da insulina no corpo e a ineficiência deste em produzir insulina em quantidades satisfatórias para compensar a resistência, o que leva o pâncreas a reduzir sua produção de insulina ou, eventualmente, cessar essa produção (CHEN et al., 2011). Em geral, está fortemente associado à obesidade, inatividade física, alimentação inadequada, envelhecimento e ainda um componente genético maldefinido, fatores que aceleram o aparecimento e o desenvolvimento da doença. A gênese da hiperglicemia envolve uma tríade de anormalidades, que inclui o aumento da produção hepática de glicose (glicogenólise e gliconeogênese) e a diminuição na secreção e ação da insulina (resistência à insulina), reduzindo a utilização e o armazenamento de glicose pelo organismo. O ganho excessivo de peso na forma de gordura, em particular da adiposidade abdominal, é frequente e agrava a resistência à insulina. O tecido adiposo produz citocinas (fator de necrose tumoral-

alfa, interleucinas) e ácidos graxos, que comprometem a secreção e a ação da insulina, sendo fator determinante do aparecimento dessa forma de diabetes.

Na fase inicial do DM tipo 2, a resistência à ação da insulina é compensada pelo aumento da sua secreção e tolerância normal à glicose. À medida que se agrava a resistência, a capacidade secretora torna-se cada vez mais inadequada e insuficiente, resultando em hiperglicemia, principalmente após as refeições, culminando em intolerância a glicose. O posterior declínio da secreção de insulina e a crescente produção de glicose pelo fígado acabam por elevar a glicemia de jejum.

RESISTÊNCIA À INSULINA

A resistência à insulina é definida como um estado de menor resposta metabólica aos níveis circulantes de insulina. Atualmente é reconhecida como uma característica inerente do DM tipo 2 e contribui para as anormalidades em tecidos periféricos (músculos, fígado e tecido adiposo), no sistema nervoso central (neurônios hipotalâmicos envolvidos no controle da ingestão alimentar) e nas células beta-pancreáticas.

Vários estudos epidemiológicos prospectivos em diversos grupos populacionais indicaram que o DM tipo 2 progride em paralelo com a redução da ação da insulina, iniciando com resistência periférica a esse hormônio e terminando com a redução de sua secreção. Na maioria dos portadores do DM tipo 2, a resistência à insulina pode ser detectada muito antes da deterioração do metabolismo glicídico. O desequilíbrio na regulação do metabolismo de carboidratos e lipídios decorrente da resistência à insulina gera um círculo vicioso com prejuízo na sensibilidade tecidual à insulina. As células beta-pancreáticas inicialmente compensam o estado de resistência à insulina, aumentando a secreção desse hormônio. Com o avançar da resistência, essas células falham em responder adequadamente à simples presença da glicose, o que conduz o sistema ao estado de intolerância à glicose. Anualmente, 5 a 10% dos pacientes intolerantes à glicose desenvolvem diabetes com a intensificação da resistência à insulina. Houve um progresso científico considerável na compreensão dos mecanismos de ação da insulina (Figura 1) e nas alterações moleculares que levam à resistência à insulina. No entanto, muitas lacunas permanecem. Novos estudos são necessários para propiciar novos *insights* em relação ao diabetes e à resistência à insulina, talvez permitindo uma abordagem terapêutica individualizada, incluindo a prevenção dessas doenças.

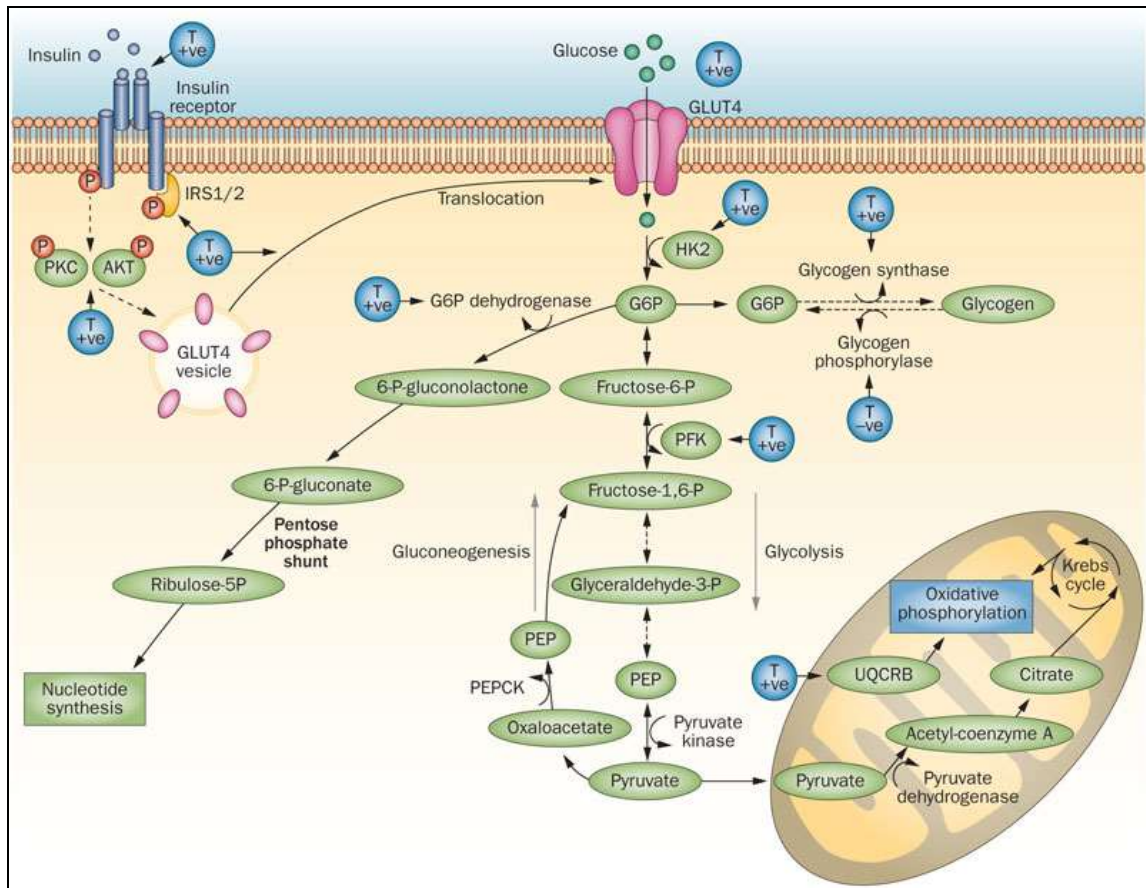


Figura 1. Via de sinalização da insulina e o metabolismo da glicose (PREETHI et al., 2013).

OUTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DM

Pertencem a essa classificação formas menos comuns de DM, cujos defeitos ou processos causadores podem ser identificados. A apresentação clínica desse grupo é bastante variada e depende da alteração base. Estão incluídos nessa categoria defeitos genéticos na função das células beta, defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino e outras condições listadas no Quadro 1.

QUADRO 1. Outros tipos específicos de DM

Defeitos genéticos na função das células beta.	MODY 1 (defeitos no gene HNF-4 alfa) MODY 2 (defeitos no gene da glicoquinase) MODY 3 (defeitos no gene HNF-1 alfa) MODY 4 (defeitos no gene IPF-1) MODY 5 (defeitos no gene HNF-1 beta) MODY 6 (defeitos no gene neuro D1) DM mitocondrial
Defeitos genéticos na ação da insulina	Resistência à insulina do tipo A Leprechinismo Síndrome do Rabson Mendenhall DM lipotrófico
Doenças do pâncreas exócrino	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pacreatopatia fibrocalculosa
Endocrinopatias	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Somatostinoma Aldosterona
Induzidos por medicamentos ou agentes químicos	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas beta-adrenérgicos Tiazídicos Interferon alfa
Infecções	Rubéola congênita Citomegalovírus
Formas incomuns de DM autoimune	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina
Outras síndromes genéticas por vezes associadas a DM	Síndromen de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence Moon-Biedl Distrofia miotônica Síndrome de Prader-Will

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes- Diretrizes 2009.

DIABETES LATENTE AUTO-IMUNE NO ADULTO (LADA)

O termo diabetes auto-imune latente do adulto (LADA) foi introduzido por Tuomi e Zimmet para definir pacientes diabéticos adultos que não requeriam insulina inicialmente, mas que apresentavam autoanticorpos contra as células-beta e progressão mais rápida para insulino-dependência (TUOMI et al., 1993). Foi descrito pela primeira vez há mais de 25 anos (GROOP et al., 1986) e, em seguida, foram identificadas características clínicas, metabólicas, imunológicas e genéticas que são únicas para o DM tipo LADA (FOURLANOS et al., 2005; NAIK et al., 2009). Por exemplo, em relação aos portadores de DM1, aqueles com o tipo LADA são mais suscetíveis de ser obesos, além de adquirirem outros elementos da síndrome metabólica. Eles são também mais susceptíveis a manter por mais tempo as funções secretoras da células β , expressar um único autoanticorpo (particularmente GAD65) e possuem um aumento da expressão do TCF7L2, um fator de transcrição envolvido na sinalização Wnt/beta-catenina, que está fortemente associado ao DM2 (CERVIN et al., 2008).

Com o advento de novos autoanticorpos, a Immunology of Diabetes Society ampliou os critérios para o diagnóstico do tipo LADA, como se segue: (1) a presença de diabetes tipo 2 e com idade ≥ 35 anos, (2) a falta da necessidade de insulina, pelo menos 6 meses depois do diagnóstico de diabetes tipo 2, e (3) a presença de pelo menos um dos três auto-anticorpos circulantes para células das ilhotas pancreáticas [GAD, IA-2 e de insulina] (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007). No entanto, mesmo com novos critérios de diagnóstico, a questão de como definir o tipo LADA resultou em inúmeros artigos e debates que discutem se LADA é uma doença por si só ou apenas um variante de diabetes tipo 1 (POZZILLI et al., 2001; PALMER et al., 2005).

Em resumo, o LADA compartilha características do DM1 e do DM2 clássicos, com heterogeneidade genotípica, fenotípica e quanto à perda da função das células-beta. Uma separação parece ser melhor providenciada com base nos títulos de GADA. Pacientes com altos títulos desses anticorpos apresentam fenótipo mais próximo do DM1, progridem mais precocemente para necessidade de insulina e podem ser beneficiados, retardando a falência das células-beta, com a insulinização precoce e evitando-se o uso de sulfoniluréias. Em oposição, pacientes com baixos títulos de GADA se assemelham mais aos DM2 (GADA negativos) e aparentemente não teriam prejuízos em serem conduzidos da mesma forma que estes (CAL SOLARI et al., 2008).

Dessa forma, o objetivo primordial do tratamento no tipo LADA é manter um controle glicêmico adequado com o menor risco de hipoglicemia possível, prevenindo as complicações da doença, como em qualquer tipo de diabetes. Fundamentados nisso, alguns autores acreditam que esse diagnóstico tem pouca importância na prática clínica, pois os pacientes podem ser conduzidos da mesma forma que os DM2 (anticorpos negativos), ou seja, visando ao controle glicêmico (CALSOLARI et al., 2008).

DIABETES DA MATURIDADE COM INÍCIO NO JOVEM (MODY)

A MODY é um grupo de desordens heterogêneas que está associado com um defeito da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e caracterizado pelo diabetes mellitus não-cetótico, que responde por até 2% de todos os pacientes jovens com diabetes. Mutações em dez genes diferentes podem causar um fenótipo MODY semelhante, das quais as mais comuns na prática clínica são as mutações nos genes da glicoquinase (GCK) e fator nuclear 1-alfa do hepatócito (HNF-1 α). Apresenta-se geralmente antes dos 25 anos de idade, sendo que a manifestação clínica mais comum é uma hiperglicemia branda assintomática em crianças, adolescentes e adultos jovens. É um tipo de diabetes mellitus que não depende de insulina (OLIVEIRA et al., 2002; CAMPAGNOLO et al., 2004).

A MODY tem um padrão de herança autossômico dominante, devendo atingir 3 gerações consecutivas. É geneticamente heterogênea, sendo que 6 genes já são conhecidos como causadores dos diferentes subtipos de MODY: MODY 1 (HNF-4 α , membro da família dos receptores nucleares esteróides), MODY 2 (glicoquinase), MODY 3 (HNF-1 α), MODY 4 (IPF- 1), MODY 5 (HNF-1 β) e MODY 6 [NEURO D1] (Figura 2). Como há famílias com características clínicas de MODY em que não se encontram mutações em nenhum dos genes já conhecidos, acredita-se que possa haver outros genes causadores (CAMPAGNOLO et al., 2004).

As características clínicas compartilhadas pelos diferentes subgrupos MODY são:

- Aparecimento de diabetes antes dos 25 anos de idade;
- Independência de insulina (embora possa ser necessária para um ótimo controle);
- Histórico familiar de diabetes mellitus (de qualquer tipo);
- Ausência de características de resistência à insulina;
- Ausência de auto-imunidade de células beta.

Os estudos de heredogramas de MODY mostraram que cerca de 50% dos casos são causados por mutações no gene de glicoquinase (MODY2). A glicoquinase é uma enzima limitadora de velocidade da conversão de glicose em glicose-6-fosfato, sendo expressa em altos níveis nas células β -pancreáticas e no fígado. O metabolismo da glicose é o estímulo para a liberação de insulina e a glicoquinase funciona como um sensor de glicose nas células β , uma vez que é a taxa limitante para a entrada da glicose na via glicolítica. Assim, mutações no gene da glicoquinase levam à diminuição da glicose estimulada pela secreção de insulina. No fígado, a glicoquinase afeta o armazenamento de glicose como glicogênio, defeito que pode contribuir para a hiperglicemia em pacientes com mutações no gene da glicoquinase (GALÁN et al., 2006).

A apresentação clínica mais comum de MODY é leve: hiperglicemia assintomática em crianças não obesas, adolescentes e jovens adultos que têm uma história familiar importante de diabetes, muitas vezes em sucessivas gerações. Alguns pacientes têm hiperglicemia em jejum suave, durante muitos anos, enquanto que os outros têm diferentes graus de intolerância à glicose durante vários anos antes do aparecimento de hiperglicemia em jejum persistente (GÉRARD, 2005).

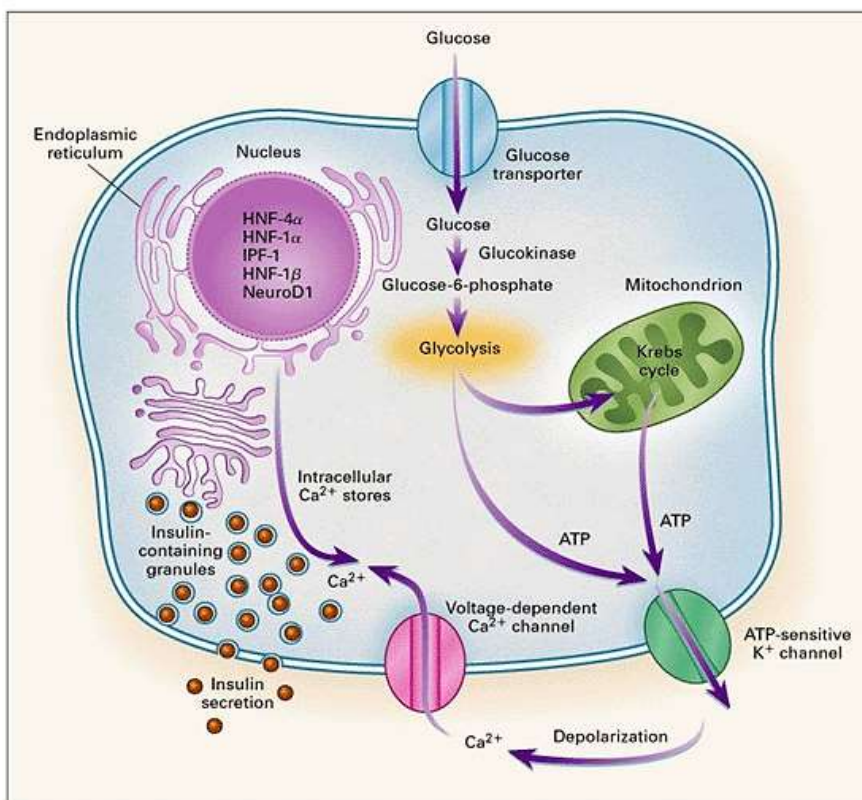


Figura 2. Genes associados com MODY (SOUHAÏRA et al., 2011).

A hiperglicemia leve não pode causar os sintomas clássicos de diabetes, assim o diagnóstico não pode ser feito até a idade adulta. Em alguns pacientes, pode ser rápida a progressão da hiperglicemia, com a presença de sintomas ou não, necessitando de terapia com um agente hipoglicemiante oral ou insulina. Fatores não-genéticos que afetam a sensibilidade à insulina como infecção, a puberdade, gravidez e, raramente, a obesidade podem desencadear o aparecimento de diabetes e também afetar a gravidade da hiperglicemia em MODY. Além disso, as mutações no genoma nuclear e da função mitocondrial anormal resultante de mutações no genoma mitocondrial podem levar ao diabetes.

De acordo com as estimativas atuais, MODY pode ser responsável por 1 a 5% de todos os casos de diabetes nos Estados Unidos e outros países industrializados (GLOYN, 2003; GALÁN et al., 2006). MODY é tratada de forma muito semelhante à do diabetes do tipo II, com dieta e exercícios físicos, muitas vezes em combinação com os comprimidos orais hipoglicemiantes, insulina, ou ambos (GALÁN et al., 2006). Uma melhor compreensão das causas e fisiopatologia da MODY está emergindo da genética, da biologia molecular e dos estudos fisiológicos deste distúrbio. Provavelmente, esse conhecimento vai levar a novas abordagens terapêuticas e agentes que irão prevenir, corrigir ou, pelo menos, retardar o declínio da função das células beta pancreáticas que caracteriza não só MODY mas também diabetes tipo II.

DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E DIABETES MELLITUS

As mutações no DNA mitocondrial foram associadas com diabetes mellitus, sendo a mutação mais freqüente a ocorrida na posição 3243 no gene RNAt leucina, levando a uma transição A-para-G. Uma lesão idêntica ocorre na síndrome de MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e síndrome *stroke-like*), no entanto, o diabetes não faz parte desta síndrome, sugerindo diferentes expressões fenotípicas desta lesão genética. Anormalidades genéticas que resultam na incapacidade de converter pró-insulina para insulina foram identificadas em alguns indivíduos e tais características são herdadas num padrão autossômico dominante. A intolerância à glicose resultante é leve. Do mesmo modo, a produção de moléculas de insulina mutante com a ligação ao receptor deficiente também foi identificada em alguns indivíduos e está associada com uma hereditariedade autossômica e o

metabolismo da glicose ligeiramente diminuído ou até mesmo normal (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008).

Já é bem descrito que a função mitocondrial é necessária para secreção de insulina normal estimulada pela glicose a partir das células beta pancreáticas. Além disso, os defeitos herdados geneticamente no DNA mitocondrial interrompem a função mitocondrial causando uma forma deficiente de insulina que se assemelha a diabetes de tipo 1 (LUFT, 1994). No entanto, estudos recentes em seres humanos sugerem que os defeitos mais sutis na função mitocondrial podem também desempenhar um papel na patogênese da resistência à insulina e diabetes tipo 2. Petersen et al. (2003) descobriram que, em comparação com controles saudáveis, indivíduos que possuíam algum tipo de defeito na função mitocondrial, sendo eles jovens ou idosos e magros, tinham resistência grave à insulina no músculo, assim como níveis significativamente elevados de triglicerídeos no músculo e no fígado (PETERSEN et al., 2003). Estas alterações foram acompanhadas por diminuições na atividade oxidativa mitocondrial e na síntese mitocondrial de trifosfato de adenosina (ATP). Estes dados suportam a hipótese de que a resistência à insulina em seres humanos surge de defeitos de oxidação mitocondrial de ácidos graxos que, por sua vez, levam a um aumento dos metabólitos intracelulares de ácidos graxos (acil-CoA gordo e diacilglicerol) que interrompem a sinalização da insulina (LOWELL et al., 2005) [Figura 3].

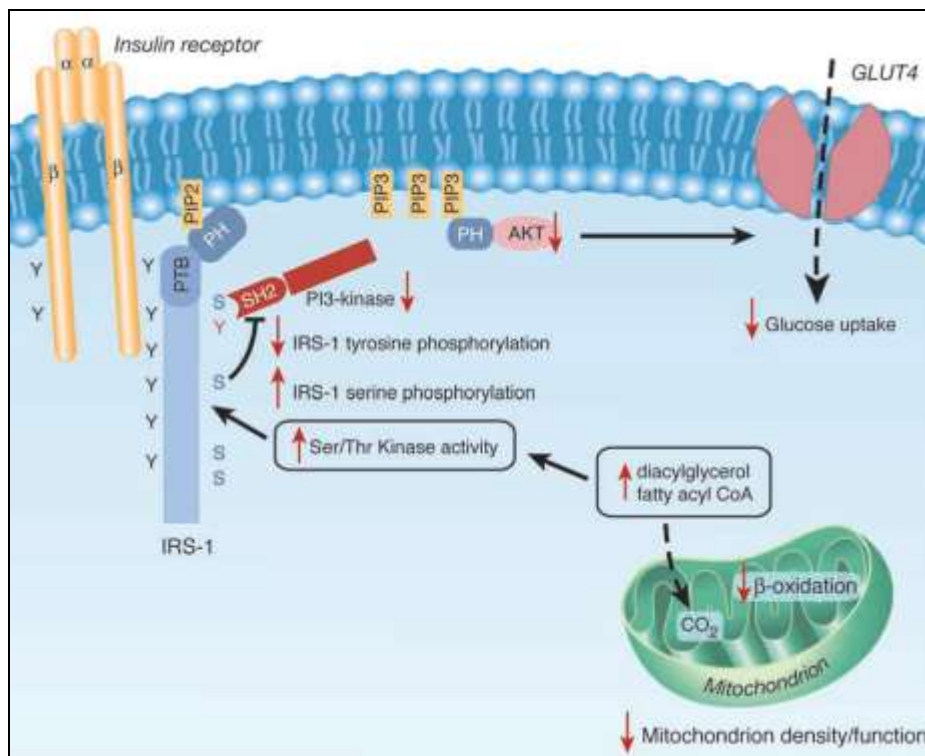


Figura 3. Mecanismo potencial pelo qual a disfunção mitocondrial induz a resistência à insulina no músculo esquelético (LOWELL et al., 2005).

DIABETES NEONATAL

Diabetes mellitus neonatal é diferente do diabetes em crianças mais velhas, em termos de causas, sinais clínicos e opções de tratamento. Existem dois tipos de diabetes neonatal (DMN) que exibem diferenças clínicas em seu curso. Pacientes com DMN transitória (DMNT) mostram remissão espontânea, pelo menos antes dos 18 meses de idade, enquanto aqueles com DMN permanente (DMNP) requerem tratamento médico ao longo da vida. DMNT é mais frequente do que [57% versus 43%] (AGUILAR-BRYAN et al., 2008). Múltiplas anomalias genéticas foram identificadas como causadoras de DMN, algumas das quais também afetam a função dos sistemas exócrinos de órgãos como o pâncreas e outros (KARGES et al., 2011).

Mutações que causam diabetes neonatais foram identificadas nos genes envolvidos na produção e secreção de insulina em células- β [insulina, glicoquinase e componentes de um canal de potássio chave envolvido na secreção de insulina: Kir6.2 e receptor de sulfonilureia 1 (SUR1)], fatores de transcrição expressos no pâncreas, cuja disfunção causa agenesia pancreática (IPF-1 e PTF1A) e genes operando através de outros mecanismos [EIF2AK3, FOXP3, e GLIS-3] (BLACKMAN et al., 2013) [Figura 4]. Além disso, os indivíduos com DMNT podem apresentar sintomas neurológicos e doenças do coração congênitas. DMNT é muitas vezes acompanhada por grave retardo do crescimento intra-uterino, que requer hospitalização, o que leva a um diagnóstico precoce do diabetes mellitus (KARGES et al., 2011).

O tratamento com insulina de forma aguda é necessário na maioria das crianças com diabetes mellitus diagnosticadas recentemente, para tratar ou prevenir a cetoacidose, a desidratação e para permitir o ganho de peso (KARGES et al., 2011). A maioria das crianças diagnosticadas com diabetes mellitus durante a infância terá DM1, com necessidade do tratamento com insulina permanente, sendo este um desafio crítico nestas crianças muito jovens, principalmente a respeito da dosagem mais precisa e flexível. Considerando as necessidades especiais das crianças, a educação integral e o apoio dos cuidadores é uma parte essencial na gestão de diabetes.

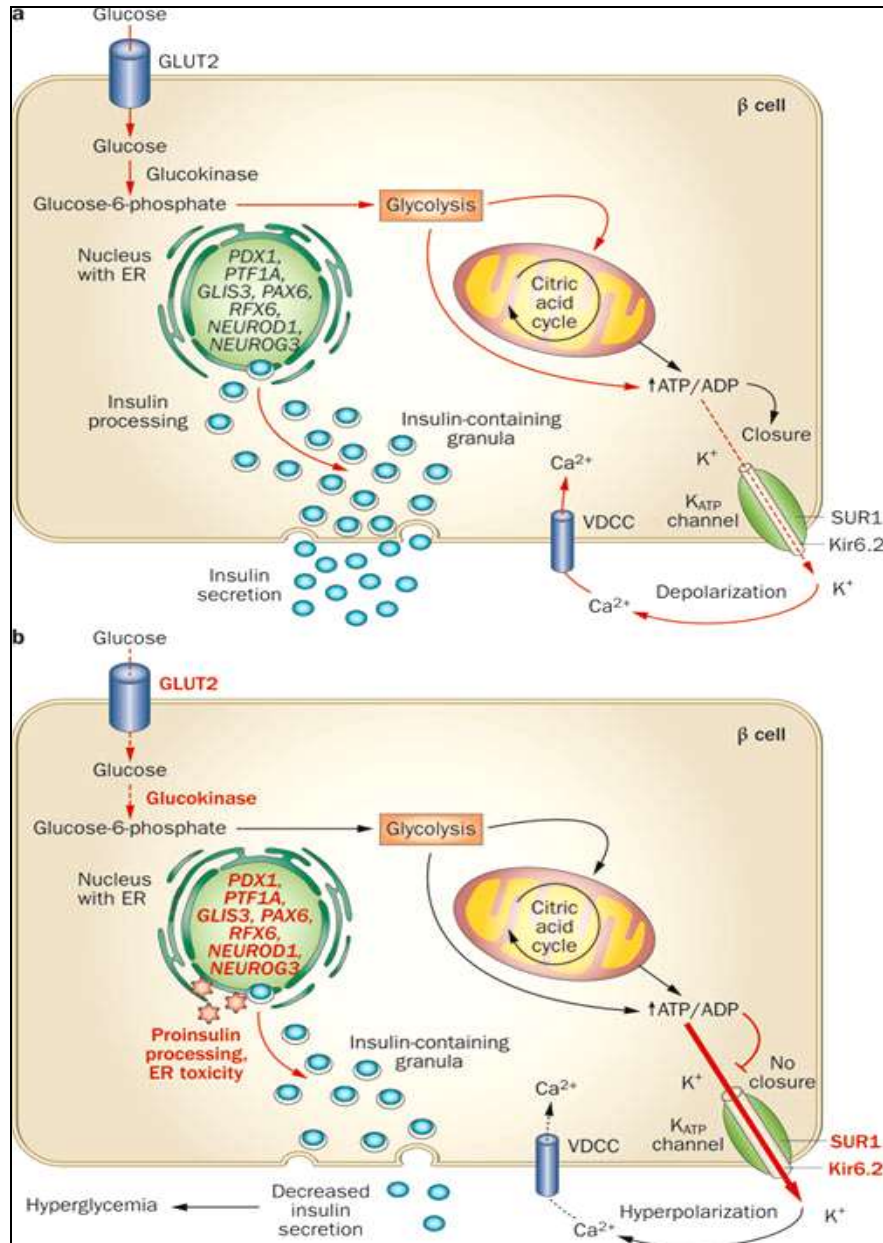


Figura 4. Diabetes neonatal. A. Mecanismo de secreção de insulina normal. B. Localização dos defeitos genéticos na célula β e o seu efeito sobre a liberação de insulina deficiente (KARGES et al., 2011).

A DOENÇA DE ALZHEIMER É A “DIABETES DE TIPO 3”

O DM2 provoca resistência à insulina no cérebro, estresse oxidativo e comprometimento cognitivo, mas seus efeitos agregados podem ir além e desencadear mecanismos patológicos semelhantes à doença de Alzheimer [DA] (JELLINGER et al., 2008). Grandes distúrbios na sinalização da insulina no cérebro e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF mecanismos de sinalização) representam anormalidades precoces

e progressivas e podem ser responsáveis pela maioria das lesões moleculares, bioquímicas e histopatológicas em DA. A indução experimental de diabetes cerebral produzido pela administração intracerebral de estreptozotocina compartilha muitas características com DA (WANG et al., 2008), incluindo comprometimento cognitivo e distúrbios na homeostase de acetilcolina. O diabetes cerebral (DE LA MONTE et al., 2005) experimental é tratável com agentes sensibilizadores de insulina, ou seja, as drogas usadas atualmente para tratar diabetes mellitus tipo 2. Conclui-se que o termo "diabetes tipo 3" reflete com precisão o fato do DA representar uma forma de diabetes que envolve seletivamente o cérebro e tem características moleculares e bioquímicas que se sobrepõem tanto como DM1 quanto como DM2.

A incidência de DM2 e DA são mutuamente relacionadas, quanto a sua patogenia, com o envelhecimento (LAUNER, 2005). Os fatores que caracterizam o DM2, tais como a resistência à insulina, hiperinsulinemia e hiperglicemia, condições associadas como dislipidemia e obesidade, são fatores estimados que contribuem para presença de comorbidades como DA (CRAFT, 2009). DM2 acelera o envelhecimento do cérebro, especialmente conduzindo a déficits cognitivos e atrofia cerebral (VAN DEN BERG et al., 2010), que são as principais características do DA. Assim, uma investigação da patologia cerebral dependente da idade em DM2 iria fornecer *insights* sobre os mecanismos compartilhados por DA e DM2 relacionados com o aumento da idade.

O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) e o sistema de autofagia / lisossoma contribuem de forma significativa na manutenção das funções neuronais normais, degradando não apenas várias proteínas de vida curta, mas também as proteínas patológicas (BINGOL e SHENG, 2011). Evidências mostram que o prejuízo nesse sistema de degradação está aumentando com o envelhecimento e o mesmo tem sido mostrado ser acelerado em DA e várias desordens neurodegenerativas (ODDO, 2008). Os defeitos nestes sistemas de degradação também são característicos de DM2 e ainda mais evidenciados pela acumulação anormal de proteínas ubiquitinizadas no pâncreas (HARTLEY et al., 2009.; KANIUK et al., 2007). No entanto, o papel deste sistema em DA ou em outras patologias do cérebro sob condições crônicas de DM2 ainda não foi determinado.

Tendo em vista a grande semelhança dos fatores do DM2 que contribuem para a presença de doenças neurodegenerativas, novos estudos nessa área são necessários para fornecerem vias de sinalização mais precisas sobre essa nova visão que apoia esses sistemas relacionados com o aumento da idade e as comorbidades como DA – DM2.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como qualquer nível de intolerância à glicose, resultando em hiperglicemia de gravidade variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. Sua fisiopatologia é explicada pela elevação de hormônios contra-reguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e por fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, contudo, sabe-se hoje que outros hormônios hiperglicemiantes como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também estão envolvidos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2006).

A incidência de DMG é de 3% a 7%, variando de acordo com a população estudada e com os critérios diagnósticos utilizados (BRODY et al., 2003). No Brasil, estima-se prevalência de 2,4% a 7,2%, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico (SCHMIDT et al., 2001).

DMG é associado com um risco aumentado de obesidade nos filhos e um elevado risco de desenvolvimento posterior de diabetes mellitus em mães. É tratado nutricionalmente, podendo ser adicionados no tratamento a insulina ou agentes anti-diabéticos orais, se os níveis de glicose maternos e / ou os parâmetros de crescimento fetal indicarem níveis elevados de risco de complicações perinatais (BUCHANAN et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Diabetes mellitus tem como resultado um alto custo para a saúde pública e uma perda na produtividade do trabalho, interferindo, inclusive, em índices econômicos. O conhecimento sobre a doença em suas diferentes formas de apresentação, para apoio ao diagnóstico, é ferramenta adicional para estabelecer, medir e monitorar a prevalência do diabetes e suas complicações.

REFERÊNCIAS

Aguilar-Bryan, I. & Bryan, J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29: 265–291.

American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2007; 26:124.

American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008; 31: 1

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009; January; 32(Suppl 1): S62–S67.

Bingol, B., Sheng, M., 2011. Deconstruction for reconstruction: the role of proteolysis in neural plasticity and disease. *Neuron.* 2011;69, 22–32.

Blackman, S. M. and Cooke, D. W. *Diabetes.* 2013. volume 1, pp. 649-659.

Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101:380-92.

Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Nov;8(11):639-49

Calsolari MR et al. Diabetes auto-imune latente do adulto ou diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008, vol.52, n.2, pp. 315-321.

Campagnolo N et al. Aspectos Clínicos e Moleculares do Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY). *Revista HCPA,* 2004 v.24, p.51-59.

Cervin C, Iyssenkov V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:1433–1437.

Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 8;8(4):228-36

Cherniack EP. Polyphenols: planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome. *Nutrition* 2011;27:617–23.

Craft, S., The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch. Neurol*. 2009: 66, 300–305.

Crume, T L et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia*;2011 54, 87–92 .

Danaei G et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*.2011: 378, 31–40.

De La Monte SM, Wands Jr. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7(1):45–61.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 1): S42–S47.
Ferguson LR. Nutrigenomics approaches to functional foods. *J Am Diet Assoc* 2009; 109(3):452-8.

Fourlanos S et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* 2005;48:2206–2212

G. Cizza, R.J. Brown, and K.I. Rothe. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *J Endocrinol Invest*. 2012 May; 35(5): 541–546.

Galán Met al. Effects of novel maturity-onset diabetes of the young (MODY)-associated mutations on glucokinase activity and protein stability. *Biochem J*. 2006 Jan 1;393(Pt 1):389-96

Gao Z et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes* 2009;58(7):1509-017

Gérard J. MODY types of diabetes mellitus. *Rev Med Liege*. 2005 May-Jun;60(5-6):439-41.

Gloyn AL. Glucokinase (GCK) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat*. 2003 Nov;22(5):353-62

Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes*. 1986;35:237-41.

Harris MI et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980- 1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997;20:1859-62.

Hartley, T., Brumell, J., Volchuk, A. Emerging roles for the ubiquitin–proteasome system and autophagy in pancreatic beta-cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009: 296, E1–E10.
International Diabetes Federation. Plan Mundial contra la Diabetes 2011-2021.

Jellinger KA. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):118–21.

Karges W et al. Management of diabetes mellitus in infants. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Nov 29;8(4):201-11.

Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutricion* 2004;20(1):26-31.

Komulainen J. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care*. 1999; 22, 1950–1955.

Launer LJ. Diabetes and brain aging: epidemiologic evidence. *Curr. Diab. Rep.* 2005; 5, 59–63.

Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):384-7.

Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Sep 13;91(19):8731–8738

Maraschin JF et al. Classificação do Diabete Melito. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(2) : e40-e47

Naik RG et al. Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4635–4644

Nimri R, Phillip M, Shalitin, S. Children diagnosed with diabetes during infancy have unique clinical characteristics. *Horm. Res.* 2007; 67, 263–267.

Oddo S. The ubiquitin–proteasome system in Alzheimer's disease. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12, 363–373.

Palmer Jpet al. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2):S62–S67

Petersen KF et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003 May 16;300(5622):1140-2

Pozzilli P Di Mario U .Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care.* 2001 24:1460–1467

Pugliese A. The multiple origins of Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013 Feb;30(2):135-46.

Robertfroid M.B. Functional foods concept and its application to prebiotics. *Dig Liver Dis* 2002;34(Suppl.2):S105-10.

Schmidt MI et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* .2001;24:1151-5.

Shaw J E et al. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010; 87, 4–14.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Diabetes mellitus gestacional. *Rev. Assoc. Med. Bras.*2008: vol.54 no.6 .

Sociedade Brasileira de Diabetes- SBD. Diretrizes:2009.

Tuomi T et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42:359-62.

Van den Berg E et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*.2010; 53, 58–65.

Visioli Fet al. Polyphenols and human health: a prospectus. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2011;51:524–46.

Wang XP, Ding HL. Alzheimer’s disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neurosci Bull*. 2008;24(2):105–9.

Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*.2004; 27, 1047–1053.

World Health Organization Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.

Zimmet P et al. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*.2001; 414, 782–787 (2001).