

MARCADORES IMUNOLÓGICOS DA DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 – REVISÃO

IMMUNOLOGICAL MARKERS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS – REVIEW

Alana Rocha Schmidt Witt¹
Aline Mara Pacheco²
Fernanda Bratz³
Malisia Balestrin Lazzari³
Marjoriê Piuco Buffon⁴
Professor orientador: Gustavo Müller Lara⁵

RESUMO

O diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) é uma doença crônica atualmente considerada a endocrinopatia mais comum na infância e no início da vida adulta. Devido à elevada morbimortalidade associada, torna-se importante identificar a presença de fatores de risco. O presente estudo teve como objetivo descrever, com base na literatura disponível sobre o tema, os mecanismos pelos quais determinados fatores imunológicos conferem suscetibilidade para o desencadeamento da doença e informações adicionais sobre novas perspectivas. Para isso, foram utilizados artigos que avaliavam as associações entre os diversos fatores associados no desencadeamento do DM1, tais como os ambientais, imunológicos e genéticos, além das estratégias utilizadas para a predição e prevenção.

Palavras-chave: Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1). Fatores de risco em DM1. Marcadores imunológicos em DM1.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* alanaw@feevale.br

² Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* aline.mara.pacheco@hotmail.com

³ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* fernanda_feba@hotmail.com

⁴ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* mali_lazzari@hotmail.com

⁵ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* marjo_buffon@hotmail.com

⁶ Professor do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. *E-mail:* gustavoml@feevale.br

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a chronic disease currently considered the most common endocrinopathy in childhood and early adulthood. Due to the high mortality associated, it is important to identify the presence of risk factors. This study aimed to describe, based on the available literature on the subject, the mechanisms by which certain immune factors confer susceptibility to the outbreak of the disease and information about new perspectives. For this we used articles that measured the associations between the factors involved in the onset of DM1 such as environmental, immunological and genetic factors, in addition to the strategies used for prediction and prevention.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus (DM1). Risk factors in DM1. Immunological markers in DM1.

INTRODUÇÃO

Considerada como uma das doenças crônicas mais comuns entre crianças e adultos jovens, o diabetes mellitus do tipo 1 pode se desenvolver em qualquer faixa etária, sendo mais frequente antes dos 20 anos de idade (FERNANDES *et al*, 2005). Globalmente, 10 a 20 milhões de pessoas estão afetadas pela doença. Anualmente, no mínimo, 60.000 crianças são diagnosticadas em todo o mundo (SERTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007).

Homens e mulheres são igualmente afetados pelo DM1, mas, nos países com alta prevalência da doença, predomina o gênero masculino, com diagnóstico após os 20 anos de idade. A agregação familiar é rara, sendo o risco para diabetes de 1,3% nos pais, 4,2% nos irmãos e 1,9% nos filhos dos diabéticos. Predomina na raça branca, porém sua incidência é variável entre populações e áreas geográficas, refletindo diferentes genes de suscetibilidade e fatores ambientais desencadeantes (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O DM1 é uma doença autoimune, decorrente da destruição gradual das células beta pancreáticas. Envolve a participação de vários fatores, como a suscetibilidade imunogenética, eventos ambientais e resposta autoimune, com presença de autoanticorpos e/ou linfócitos autorreativos, resultando em anormalidades metabólicas (FERNANDES *et al*, 2005).

Caracteriza-se pela deficiência de insulina como consequência dos danos às células beta pancreáticas, o que leva à hiperglicemia (DIB, 2008). Suas manifestações clínicas mais comuns são poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva. A hiperglicemia

crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente, olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS *et al*, 2002).

Embora a etiologia do DM1 seja extensamente estudada, os mecanismos precisos envolvidos na iniciação, progressão e destruição autoimune das células beta permanecem não totalmente elucidados. Um provável mecanismo de destruição tecidual é a geração de linfócitos T citotóxicos autorreativos e de autoanticorpos, que reconhecem, de maneira cruzada, os determinantes próprios sobre as células-alvo (FERNANDES *et al*, 2005).

Outro mecanismo que pode induzir à resposta autoimune é a própria infecção viral local, causando destruição direta das células das ilhotas pancreáticas e consequente liberação de autoantígenos capazes de estimular linfócitos T autorreativos. Esse mecanismo revela a forte associação da infecção pelo vírus Coxsackie B4 com o desenvolvimento do DM1 em humanos. Além de infecções pelos enterovírus, outros vírus também têm sido associados ao surgimento do DM1, como o da rubéola, o da parotidite e o citomegalovírus (FERNANDES *et al*, 2005). Silva, Mory e Davini (2008) também propuseram a deficiência na suplementação de vitamina D e alguns alimentos, como a introdução precoce do leite de vaca e cereais como desencadeantes de autoanticorpos relacionados ao DM1.

O diabetes do tipo 1 é subclassificado em diabetes do tipo 1 autoimune (tipo 1a) ou diabetes do tipo 1 idiopático (tipo 1b) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2007). Os fenômenos autoimunes associados com DM1a incluem autoanticorpos circulantes contra antígenos do soro para várias células da ilhota, incluindo descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e insulina. Pelo menos um desses autoanticorpos está presente no início da doença em mais de 90% dos pacientes com DM1. O diabetes do tipo 1B pode ser etiologicamente heterogêneo, incluindo defeitos de secreção de insulina causados por extensa destruição das células β das ilhotas pancreáticas ou disfunção das células β (KAWASAKI *et al*, 2000).

O DM1a compreende 90% dos casos de diabetes da infância e 5% a 10% daqueles de início na idade adulta, visto que 40% do DM1a ocorrem até os 20 anos de idade. Sua prevalência é inferior a 1% (SILVA; MORY; DAVINI, 2008). O tipo mais comum de diabetes 1a é uma desordem poligênica essencialmente determinada pelos genes pertencentes ou ligados às moléculas de histocompatibilidade (HLA). Múltiplos genes determinam a suscetibilidade a diabetes do tipo 1a, que tem um forte componente genético. Parentes de primeiro grau têm um maior risco para o diabetes do tipo 1a do que a população em geral, e os irmãos têm um risco maior que os filhos (BASCHAL; EISENBARTH, 2008).

O desenvolvimento do DM1 pode ser predito através da determinação de quatro autoanticorpos anti-ilhotas [anti-insulina (IAA), anti-gAd65, anti-iA2 (icA512) e (anti-Znt8)]

caracterizados bioquimicamente (EISENBARTH; JEFFREY, 2008). Considera-se que os autoanticorpos reativos às proteínas de células da ilhota são produzidos após a destruição das células β por células T e consequente apresentação de antígenos nos linfonodos de drenagem e, portanto, os anticorpos não são causais para o desenvolvimento de DM1 (HORIE *et al*, 2010). Embora não estejam diretamente envolvidos na morte de células beta, autoanticorpos podem ser usados como marcadores de destruição das células beta e refletem a severidade da doença (PÖRSKEN *et al*, 2010). Estudos demonstram que a presença desses anticorpos pode ocorrer em pacientes com diagnóstico na vida adulta, o que aceleraria o uso da insulina como proposta terapêutica, uma vez que a presença desses anticorpos acarreta uma destruição mais rápida das células beta, podendo predizer a necessidade de uso da insulina para controle glicêmico (LIMA; NOBREGA; VENCIO, 2004).

Embora as estratégias de tratamento que corrigem a insulino-dependência (transplante de pâncreas, transplante de ilhotas pancreáticas e, mais recentemente, terapia celular, principalmente células-tronco) estejam sendo estudadas, o risco de hipoglicemias severas e a ocorrência de complicações crônicas justificam a necessidade de pesquisas contínuas na compreensão etiopatogênica do DM1. O entendimento progressivamente mais detalhado da patogenia da doença culminará com estratégias terapêuticas cada vez mais efetivas.

FATORES IMUNOLÓGICOS

Vários mecanismos imunológicos têm sido relatados na patogenia do DM1. Segundo Fernandes *et al* (2005), as participações de várias células constituintes do sistema imune, tais como os linfócitos T, os linfócitos B e as células apresentadoras de antígenos (APC), como macrófagos e células dendríticas, têm sido definidas. Dentre os mecanismos humorais, a participação de autoanticorpos específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas e as citocinas pró-inflamatórias são as mais relevantes. Adicionalmente, as moléculas de histocompatibilidade e as moléculas coestimulatórias também participam na patogenia do DM1.

O processo autoimune, que resulta no DM1, pode ser visto como uma falha no desenvolvimento e/ou na manutenção da tolerância aos autoantígenos expressos nas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas (KAPUSTIN, 2008).

Os linfócitos T-CD8⁺ são considerados o tipo celular mais importante envolvido na destruição autoimune. Após reconhecimento do autoantígeno pancreático ligado à molécula HLA de classe I, os T-CD8⁺ realizam a destruição das células beta por citólise, através da liberação de perforina e granzima e, adicionalmente, por induzir apoptose celular. Dessa maneira, macrófagos, linfócitos T-CD4⁺ e linfócitos T-CD8⁺ atuam sinergicamente na destruição das células betapancreáticas (FERNANDES *et al*, 2005). As células T-CD4⁺ ativadas (CD4⁺) agem no processo da insulite, determinando reações inflamatórias e secreção de citocinas, especialmente interleucina 1 (IL-1), interferon γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), culminando com a morte das células beta (imunidade celular) (SILVA; MORY; DAVINI, 2008). Linfócitos B também participam da patogenia do DM1, apresentando autoantígenos, preferencialmente do autoantígeno ácido glutâmico descarboxilase (glutamic acid decarboxylase-GAD) ou, ainda, como plasmócitos, secretores de autoanticorpos (FERNANDES *et al*, 2005).

MARCADORES HUMORAIS

Os marcadores humorais mais frequentes da agressão imune são os anticorpos anti-insulina (IAA), anti-ilhotas de Langerhans citoplasmático (ICA) e antienzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD65) (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

ICA - ANTICORPOS ANTICÉLULAS DA ILHOTA

Autoanticorpos para antígenos de células da ilhota são conhecidos como os preditores de diabetes do tipo 1 e estão comumente presentes em seu diagnóstico. Representam a autoimunidade a vários antígenos diferentes (ORBAN *et al*, 2009).

Os anticorpos anticélulas da ilhota (ICA), que foram descritos pela primeira vez em 1974 por imunofluorescência indireta, têm representado o padrão-ouro para análise de autoanticorpos de ilhota por aproximadamente 15 anos (FALORNI; ALBERTO; BROZZETTI; ANNALISA, 2005).

O ICA foi inicialmente demonstrado em pacientes com DM1 e uma doença autoimune associada à glândula endócrina (TSIROGIANNI *et al*, 2009). Esses anticorpos reagem com todas as células endócrinas das ilhotas (TSIROGIANNI *et al*, 2009). Sendo

assim, esse anticorpo representa um grupo heterogêneo de anticorpos, que reagem com antígenos comuns a todos os tipos de células endócrinas do pâncreas, assim como diversos epítopos do citoplasma e membrana em único tipo de células da ilhota. Além disso, a reatividade do ICA nem sempre está relacionada à reatividade contra autoantígenos específicos de células das ilhotas, como a insulina própria do organismo, GAD65 e IA-2 (TSIROGIANNI *et al*, 2009).

O surgimento do ICA no soro de um paciente é considerado um indicador de contínua destruição das células β por células T. Acredita-se que esses anticorpos em pacientes com DM1 não provocam a destruição das células β das ilhotas pancreáticas, mas são uma espécie de marcador produzido por autoantígenos que são apresentados nos linfonodos, como resultado da destruição das células β (HORIE *et al*, 2010).

ICA, juntamente com o GAD, está intimamente associado ao desenvolvimento do DM1. O ICA é composto principalmente por GAD e IA2-ab (proteína tirosina-fosfatase). Em crianças, a frequência do ICA no momento do diagnóstico de diabetes corresponde também ao de GAD e/ou de IA2-ab. Medidas de GAD, juntamente com IA2-ab, foram sugeridas para substituir a análise do ICA na triagem de crianças pré-diabéticas (SAMUELSSON *et al*, 2001). São elementos que definem a participação de fenômenos autoimunes em algum momento no processo patogênico do DM1. Esses anticorpos são convencionalmente referidos como anticorpos citoplasmáticos, com base na possível localização intracelular dos antígenos correspondentes. Podem resultar de uma resposta autoimune policlonal. São anticorpos da classe IgG, preferencialmente da classe IgG1. Geralmente, 50% dos ICAs ativam o complemento, atingindo 78% quando diabéticos do tipo 1 são estudados (REPKA *et al*, 2006).

A especificidade do ICA para DM1 é de aproximadamente 96-98%, e esses anticorpos têm sido detectados em 2-4% dos indivíduos saudáveis. Assim, o valor preditivo do ICA na DM1 da população geral é baixo, pois a prevalência de DM1 é apenas 0,15-0,2%. O valor preditivo do ICA em parentes de primeiro grau é influenciado por vários fatores. É alto quando o ICA é detectado em títulos elevados e em combinação com outros autoanticorpos. Em contrapartida, o valor preditivo do ICA tem títulos drasticamente baixos na ausência de outros autoanticorpos (FALORNI; ALBERTO; BROZZETTI; ANNALISA; 2005).

Além disso, o ICA parece ser uma ferramenta de seleção de confiança para a autoimunidade de células β em crianças com predisposição genética aumentada para DM1. Um resultado positivo do ICA confere um alto risco de progressão para o DM1 em mulheres

com diabetes gestacional. A presença do ICA em pacientes controlados por hipoglicemiantes orais está associada com uma elevada probabilidade de se tornar dependente de insulina (TSIROGIANNI *et al*, 2009).

Ao longo das últimas duas décadas, um novo tipo importante de diabetes se tornou reconhecido, o diabetes autoimune latente do adulto (LADA). Pacientes com LADA são clinicamente diagnosticados como diabéticos não insulino-dependentes, mas mostram evidências de autoimunidade na forma de anticorpos contra ilhotas, como a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD). LADA constitui uma ampla categoria de diabetes, responsável por cerca de 10% da população de diabéticos (RADTKE; NILSEN; MIDTHJELL; GRILL, 2009). O LADA difere na menor frequência de autoanticorpos contra antígenos pancreáticos, tais como anticorpos anti-insulina (IAA), anticorpos anti-ilhota (ICA) e antitirosina-fosfatase (anti-IA2). A maioria dos pacientes possui maior prevalência para ICA, mesmo após longa duração de diabetes, de até 28 anos. O processo autoimune também é mais agressivo quando o ICA é dirigido contra toda a ilhota. Ao contrário, o ICA restrito, dirigido apenas contra as células beta, nem sempre indica destruição celular. Em alguns casos, o ICA pode tornar-se negativo após dois anos do diagnóstico da doença no jovem, provavelmente pelo desaparecimento dos antígenos da ilhota. Foi observado, nos portadores de LADA, que não apenas o anticorpo anti-GAD, mas também ICA e anti-IA2 persistem após o diagnóstico por período mais prolongado que em crianças com DM1 (SILVA *et al*, 2003).

Especificamente, a caracterização do ICA pode ser usada como uma ferramenta de triagem para a previsão do DM1 na população em geral, enquanto o profundo conhecimento da biologia de células β das ilhotas certamente melhorará a nossa capacidade de compreender os processos biológicos que conduzem ao desenvolvimento do DM1 (TSIROGIANNI *et al*, 2009).

ANTI GAD – ANTICORPOS ANTI ÁCIDO GLUTÂMICO CARBOXILASE

O principal autoantígeno envolvido na patogenia do Diabetes Mellitus do tipo 1 (DM1) é a ácido glutâmico descarboxilase (GAD). Assim como apresentam Sesterheim, Saitovitch e Staub (2007), GAD é uma enzima que catalisa a formação do ácido gama-amino-butírico (GABA), neuroinibidor do sistema nervoso central, a partir do L-glutamato. Duas formas são reconhecidamente expressas nos tecidos humanos: GAD65 e GAD67. O Anti-GAD65 é encontrado em cerca de 80% dos pacientes com instalação recente e em 50% dos

pacientes após 10 anos de diagnóstico, é frequentemente associado a outras doenças autoimunes, além do diabetes, e sua presença não necessariamente implica progressão rápida para doença. Mantém sensibilidade de 70% a 80% para o diagnóstico de diabetes autoimune, independentemente da idade (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O anti-GAD pode ser detectado vários anos após o diagnóstico do DM1, ao contrário dos demais anticorpos detectáveis em pacientes diabéticos recém diagnosticados, que desaparecem da circulação periférica ao longo dos anos. Segundo Sterfaty *et al* (2010), por esse motivo, o anti-GAD é o marcador de autoimunidade ideal a ser utilizado na investigação de pacientes com diabetes mellitus de longa duração para classificação etiológica adequada. Além disso, em alguns casos, o anti-GAD pode ser negativo ao diagnóstico inicial de DM1 e passar a ser detectado anos após a evolução da doença.

Conforme Eisenbarth e Jeffrey (2008), o primeiro autoanticorpo da ilhota a aparecer durante os primeiros cinco anos de vida é normalmente autoanticorpos anti-insulina. Em seguida, anti-GAD65 pode ser o primeiro a aparecer e anti-insulina torna-se menos comum, de tal forma que, se o início do diabetes é após os 12 anos, a maioria das crianças não expressa anti-insulina. Anticorpos anti-GAD65 são os mais frequentes em adultos com diabetes autoimune latente do adulto (LADA).

Alguns autores salientam que é possível que a persistência desse anticorpo ao longo de anos, e não apenas sua presença no diagnóstico, predisponha a um risco aumentado do desenvolvimento de comorbidades autoimunes. Essa persistência poderia ser um marcador de autoimunidade generalizada, aumentando o risco de outras doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, doença celíaca e gastrite autoimune. (STERFATY *et al*, 2010) Outro ponto importante é que a determinação de autoanticorpos, particularmente anti-GAD65 e anti-IA2, de fácil realização e reprodutibilidade, pode auxiliar no diagnóstico precoce e na prevenção de episódios de cetoacidose em familiares de diabéticos, embora não seja a indicação usual (SILVA; MORI; DAVINI, 2008).

Ainda não está completamente esclarecido qual o papel dos anticorpos na progressão da lesão pancreática que leva ao DM1, mas assim como afirmam os autores Sterfaty *et al* (2010), “[...] acredita-se que eles não tenham um papel patogênico direto. Ao contrário, parecem ser produzidos após liberação de autoantígenos como consequência da lise autoimune das células beta”. Porém, tais autores salientam que estudos observacionais já descritos na literatura associaram a positividade para autoanticorpos com a perda progressiva da função de células beta no DM1.

Em relação à função pancreática, estudos como o de Dantas *et al* (2009) não encontraram associação entre a presença de anti-GAD e de secreção de insulina preservada. Uma das explicações seria a duração média do diabetes ter sido superior a um ano, mesmo no grupo de pacientes com diagnóstico recente. Os autores relatam: “É possível que níveis de anti-GAD declinem de maneira significativa no primeiro ano de evolução da doença, até mesmo ao longo dos primeiros meses”. É importante ressaltar que, em tal estudo, alguns pacientes podem ter outras formas de diabetes, como DM1B, que não possui positividade para esse autoanticorpo, ou *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY).

IAA – ANTICORPOS ANTI-INSULINA

A autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas foi descrita em 1965 e, a seguir, identificou-se a existência de vários outros anticorpos, entre eles, o anti-insulina (insulin auto-antibodies - IAA), que tem grande utilidade na prática clínica (MARASCHIN, 2010).

Os anticorpos anti-insulina estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com DM do tipo 1 recém diagnosticados e sua medida é feita por radioimunoensaio (RIE) de fase líquida, que tem resultados melhores que os testes por ELISA (enzimaimunoensaio). Sua sensibilidade no diagnóstico do DM do tipo 1 é de 50% a 70%, não sofre efeito do gênero, porém é influenciado pela idade. De modo geral, quanto menor a idade do paciente no início da doença, maior sua positividade para IAA (MARASCHIN, 2010; MARASCHIN, 2007).

O IAA é um anticorpo que pode ocorrer de forma espontânea ou após uso de insulina; apresenta positividade próxima a 100% no diagnóstico de diabéticos com menos de cinco anos de idade, passando para 62% nos diabéticos com cinco a 15 anos de doença e 15% após 15 anos de diagnóstico; o radioimunoensaio é importante para o diagnóstico precoce de DM do Tipo 1 (autoanticorpos) e anti-insulina ELISA é um ensaio indireto destinado à dosagem quantitativa de anticorpos da classe IgG anti-insulina exógena (SESTERHEIM, 2007).

O IAA está associado à queda da função da célula β e prediz necessidade de uso de insulina. O papel da insulina como autoantígeno ainda não é conhecido, tampouco o local ou como a insulina é processada e apresentada ao sistema imune adaptativo. Embora o efeito patogênico desses autoanticorpos não esteja bem caracterizado, sua detecção possibilita rastrear indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento do diabetes (SESTERHEIM, 2007). Os IAAs são os únicos específicos da célula beta e devem ser medidos antes de iniciar

o tratamento com insulina, visto que sua presença está associada a uma queda na secreção de insulina. São medidos por RIE e o resultado é dado como positivo ou negativo. Em crianças com menos de 10 anos de idade, a aparição dos anticorpos anti-insulina pode preceder os outros e, nesses casos, a sua medida deve ser incluída (GROSS, 2002 apud MARASCHIN, 2007).

A resistência insulínica imunológica é uma patologia presente na prática clínica há muitos anos. Entretanto, por tratar-se de uma doença rara, até o presente momento, não existem normatizações para o seu diagnóstico e tratamento. Sua patogênese é relacionada à presença de IAA. Os pacientes de maior risco para o desenvolvimento de resistência insulínica imunológica são aqueles que fizeram uso de insulina não humana, ou que tiveram uma história de uso intermitente de insulina. Outros pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de anticorpos anti-insulina são aqueles com história alérgica importante ou com doenças autoimunes, com clínica de repetidas hipoglicemias por desenvolvimento de anticorpos anti-insulina com ação estimulatória sobre o receptor (TABOADA, 2003).

ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA A PREDIÇÃO E A PREVENÇÃO

Gross *et al* (2002) relatam que cerca de 50% dos portadores de diabetes desconhecem o diagnóstico. Porém, o entendimento dos fatores associados ao desenvolvimento da autoimunidade do DM1 oferece perspectivas futuras para intervenções que subsidiam medidas curativas e preventivas às pessoas suscetíveis à doença (portadores de marcadores imunogenéticos, como alelos HLA de suscetibilidade e autoanticorpos). Indubitavelmente, o entendimento dos mecanismos imunogenéticos associados à morte celular no DM1 é fundamental para estabelecer possíveis estratégias imunoterapêuticas para predição, prevenção e cura da doença e, acima de tudo, constitui importante instrumento para fundamentar a assistência aos portadores dessa desordem (FERNANDES *et al*, 2005).

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, utilizando as bases de dados Medline, Science Direct, Scielo, Pubmed, Portal CAPES, além de dissertações de mestrado e a *American Diabetes Association*. Os critérios de inclusão

foram artigos originais, de procedência internacional, publicados do ano 2000 até 2010, nas línguas inglesa e portuguesa. Os artigos avaliavam as associações entre os diversos fatores associados no desencadeamento do DM1, tais como os ambientais, imunológicos e genéticos, além das estratégias utilizadas para a predição e a prevenção.

CONCLUSÃO

A medida dos autoanticorpos relacionados à DM1 pode ser útil em familiares de 1º grau de pacientes com a doença, para identificar os indivíduos com maior risco de desenvolverem diabetes. Um acompanhamento mais minucioso desses pacientes permitiria diagnosticar o diabetes precocemente e, assim, evitar o aparecimento de episódios patológicos, como, por exemplo, de cetoacidose.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 30, n. 1, 2007.

CESARINI, P. R. *et al.* Prevalência dos marcadores imunológicos Anti-GAD e Anti-IA2 em parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 1 em amostra da população da Grande São Paulo. **Rev. Assoc. Med. Bras.** São Paulo, SP, v. 49, n. 4, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302003000400030&script=sci_arttext&tlng=es>. Acesso em: 16 nov. 2010.

DANTAS, J. R. *et al.* Avaliação da função pancreática em pacientes com diabetes melito tipo 1 de acordo com a duração da doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.], v. 53, n.1, p. 64-71, fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302009000100010&script=sci_arttext>. Acesso em: 03 nov. 2010.

DIB, S. A. Heterogeneidade do Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 52, n. 2, mar. 2008.

EISENBARTH, G. S.; JEFFREY, J. The Natural History of Type 1A Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 52, n. 2, mar. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302008000200002&script=sci_arttext>. Acesso em: 01 nov. 2010.

EISENBARTH, G. S.; JEFFREY, J. The Natural History of Type 1A Diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 52, n. 2, mar. 2008.

ERIN, E. B.; GEORGE, S. E. Extreme genetic risk for type 1A diabetes in the post-genome era. **Journal of Autoimmunity**, [s.l.], v. 31, 2008.

FALORNI, A.; BROZZETTI, A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 19, n. 1; p. 119–133, 2005. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6WBD-4FGXN32-9-1&_cdi=6708&_user=9065611&_pii=S1521690X04000880&_origin=search&_coverDate=03%2F01%2F2005&_sk=999809998&view=c&wchp=dGLbVtzzSkWb&md5=fb20cdda9a227dd4c3bc6988931e93f2&ie=/sdarticle.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2010.

FERNANDES, A. P. M.; PACE, A. E.; ZANETTI, M. L.; FOSS, M. C.; DONADI, E. A. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, São Paulo, SP, v. 13, n. 5, set./out. 2005.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, SP, v. 46, n. 1, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302002000100004&script=sci_arttext>. Acesso em: 16 nov. 2010.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHEL, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, SP, v. 46, n. 1, fev. 2002.

HORIE, I. *et al.* Emergence of anti-islet autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes. **Endocrine Journal**. [s.l.], p. 623-628, 2010. Disponível em: <http://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/57/7/57_623/_article>. Acesso em: 01 nov. 2010.

KAPUSTIN, J. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. **Journal for Nurse Practitioners**. [s.l.], out. 2008.

KAWASAKI, E. *et al.* Identification and Functional Analysis of Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 {alpha} Gene in Anti-Islet Autoantibody-Negative Japanese Patients with type-1 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], p. 331-335, 2000. Disponível em: <<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/85/1/331>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

LIMA, J. C.; NÓBREGA, L. H. C; VENCIO, S. Diabetes Mellitus: Classificação e Diagnóstico. **Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. [s.l.], 2004.

MARASCHIN, J. F., MURUSSI, N.; WITTER, V.; SILVEIRO, S. P. Classificação do Diabete Mellito. **Arquivos Brasileiros de. Cardiologia**. [s.l.], v. 95, n. 2, p. e40-e47, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010001200025&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 16 nov. 2010.

MARASCHIN, J. F. **Acurácia diagnóstica do anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) como marcador de auto-imunidade no diabete melito**. Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Porto Alegre, RS, 2007. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/13426/000644674.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

MATHEUS, A. S. M.; COBAS, R. A.; GOMES, M. B. Dislipidemias no Diabetes Mellito Tipo 1: Abordagem Atual. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.], 2008.

ORBAN, T. *et al.* Pancreatic Islet Autoantibodies as Predictors of Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial–Type 1. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 32; n. 12; p. 2269-2274, 2009. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/32/12/2269.abstract>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

PÖRSKEN, S. *et al.* Disease progression and search for monogenic diabetes among children with new onset type 1 diabetes negative for ICA, GAD- and IA-2 Antibodies. **BMC Endocrine Disorders**, [s.l.], p. 10-16, 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6823-10-16.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

RADTKE, M. A; NILSEN, T.I.K; MIDTHJELL, V. G. Urinary albumin excretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is more similar to type 2 than type 1 diabetes: Results of the Nord-Trøndelag Health Study 1995–1997. **Diabetes & Metabolism**, [s.l.], v. 35, p. 273-279, 2009.

REPKA, J.; NICOLUZZI, J.; BELILA, R.; ANTUNES, M.; CARON, P. Pancreatic Islet Cells Antibodies in Diabetic Patients Submitted to Pancreas Transplantation. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], n. 38, p. 3031–3032. 2006. Disponível em <<http://www.transplantation-proceedings.org/article/S0041-1345%2806%2901107-9/abstract>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

SAMUELSSON, U. *et al.* Islet autoantibodies in the prediction of diabetes in school children; **Diabetes Research and Clinical Practice**. [s.l.], p. 51-57, 2001.

SESTERHEIM, P.; SAI TOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. **Scientia Medica**, Porto Alegre, RS, 2007.

SESTERHEIM, P.; SAI TOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. **Scientia Médica**, Porto Alegre, RS, v. 17, n.4, p. 212-217, out/dez. 2007. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1654/2631>>. Acesso em: 27 out. 2010.

SESTERHEIM, P.; SAI TOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. **Scientia Medica**, Porto Alegre, RS, v. 17, n. 4, p. 212-217, out./dez. 2007. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1654/2631>>. Acesso em: 16 nov. 2010.

SILVA, M. E. R. *et al.* Diabetes Autoimune em Adultos – Características Clínicas e Autoanticorpos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, [s.l.], v. 47; n. 3; p. 248-255, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v47n3/16494.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores Genéticos e Auto-Imunes do Diabetes Melito Tipo 1: da Teoria para a Prática. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**. [s.l.], 2008.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da Teoria para a Prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 52, n 2, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n2/04.pdf>>. Acesso em: 11 nov. 2010.

STERFATY, F. M. *et al.* Implicações clínicas da persistência de anti-GAD positivo e peptídeo C detectável em pacientes com diabetes melito tipo 1 de longa duração. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 54, n 5, p. 449-454, abr. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v54n5/04.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

TABOADA, G. F. *et al.* Resistência insulínica imunológica - apresentação de caso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, SP, v. 47 n. 3, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302003000300015&script=sci_arttext&tlng=in>. Acesso em: 16 nov. 2010.

TSIROGIANNI, A.; PIPI, E.; SOUFLEROS, K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. **Autoimmunity Reviews**, [s.l.], p. 687-691, 2009.