

Classificação do Diabete Melito

Diabetes Mellitus Classification

Jorge de Faria Maraschin, Nádia Murussi, Vanessa Witter, Sandra Pinho Silveiro

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

A correta classificação do diabete melito (DM) permite o tratamento mais adequado e compreende quatro categorias: DM tipo 1; DM tipo 2; Outros tipos e Diabete Gestacional. 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. O objetivo desta revisão foi de analisar o desempenho desses índices diagnósticos para a classificação do DM e descrever os subtipos em detalhe. Os anticorpos contra o pâncreas evidenciam a autoimunidade, sendo o anticorpo contra insulina o mais acurado antes dos 5 anos de idade e o anti-descarboxilase do ácido glutâmico para início da doença acima dos 20 anos, é esse o teste que permanece positivo por mais tempo. Já a medida do peptídeo-C avalia a reserva pancreática de insulina, e os métodos de estímulo mais usados são a medida após refeição ou após glucagon endovenoso. Valores de peptídeo-C $< 1,5$ ng/ml definem o paciente com função pancreática ausente, e acima desse valor, com função preservada. Combinando-se a presença de anticorpos (A+) dirigidos ao pâncreas e a sua capacidade secretória de insulina ($\beta+$), pode-se subdividir a classificação do DM em tipo 1A (A+ $\beta-$) e 1B (A+ $\beta+$); e o DM tipo 2 em subgrupos de DM 2A (A+ $\beta+$) e DM 2B (A- $\beta+$), o que permite uma classificação e tratamento mais precisos, além de abrir os horizontes para o entendimento da patogênese do DM.

O diabete melito (DM) é uma doença prevalente, classificada como uma epidemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS). A estimativa da prevalência mundial está em torno de 4,0%^{1,2} e, no Brasil, em 7,6% na última avaliação³.

Palavras-chave

Diabete melito/classificação, ácido glutâmico, carboxilases, peptídeo C.

Sua incidência vem aumentando de modo alarmante nos países em desenvolvimento, tanto em adultos quanto em adolescentes, e estima-se um aumento de 60% da prevalência na população adulta acima de 30 anos em 2025¹, sendo de maior magnitude na faixa dos 45 aos 64 anos^{1,2}.

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 no DM tipo 2^{4,5}. Embora ensaios clínicos randomizados não tenham demonstrado redução de desfechos cardiovasculares durante os estudos de intensificação do controle glicêmico, o seguimento a longo prazo dos pacientes tem mostrado redução no risco de doença macrovascular⁶. Atualmente, a *American Diabetes Association* (ADA) e a *American Heart Association* (AHA) recomendam que a HbA1c alvo seja $< 7\%$ de uma forma geral (ADA: nível B e AHA: nível A). Alvos menos rigorosos têm sido sugeridos para indivíduos com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, doença micro ou macrovascular avançada ou comorbidades importantes (ADA: nível C e AHA: nível C).

A nova classificação do DM foi redefinida em publicação da ADA de 1997⁷ e da OMS de 2006⁸. 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 Gestacional⁹ (Quadro 1).

DM 1 é responsável por cerca de 5% a 10% de todos os casos de DM, sendo subdividido em tipo 1A, tipo 1B e *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA). De modo geral, o DM tipo 1 inicia antes dos 30 anos de idade, mas pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária. Existe uma destruição das células β pancreáticas e seu tratamento exige o uso de insulina para impedir a cetoacidose diabética³. No DM tipo 1A, a destruição das células β é de etiologia autoimune (90% dos casos) e no 1B não tem causa conhecida (ídipático). O DM tipo LADA é um DM do tipo 1 onde também existe uma destruição autoimune das células β , mas ela é muito mais lenta e acontece em indivíduos mais velhos (acima de 30 anos). O fenótipo é peculiar, pois os pacientes não são obesos, têm diagnóstico de DM numa idade compatível com diagnóstico de DM tipo 2, têm sua doença inicialmente controlada com agentes orais, mas apresentam sinais de progressiva perda de função da célula β ⁹ e eventualmente necessitam de insulina, por definição, após pelo menos seis meses após o diagnóstico do DM⁹. O DM tipo 1B foi descrito inicialmente em africanos e asiáticos⁷. No entanto, essa forma vem sendo mais detalhadamente avaliada e descrita em outras populações, surgindo uma nomenclatura nova de "DM com

Correspondência: Jorge de Faria Maraschin •

Rua Santos Dummond, 83/205 - Centro - 88701-610 - Tubarão, SC - Brasil
E-mail: jorge.voy@terra.com.br

Artigo recebido em 13/10/08; revisado recebido em 16/02/09; aceito em 06/05/09.

Quadro 1 - Classificação etiológica do diabetes melito

I. Diabetes melito tipo 1
A. Mediado imunologicamente
B. Idiopático
II. Diabetes melito tipo 2
III. Outros tipos específicos
Defeitos genéticos da função da célula β (MODY, DNA mitocondrial)
Defeitos genéticos na ação da insulina (diabete lipotrófico)
Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, hemocromatose)
Endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing)
Induzido por drogas (glicocorticóides, tiazídicos)
Infecções (citomegalovírus, rubéola congênita)
Formas imunológicas incomuns (anticorpos contra receptor da insulina)
Outras síndromes genéticas (síndrome de Down, Turner, Prader Willi)
IV. Diabetes melito gestacional

Adaptado da referência 9.

tendência à cetose”, em inglês, o “*ketosis-prone DM*”¹⁰. Seria um tipo de DM intermediário aos tipos 1 e 2. Esses casos seriam distintos do LADA por apresentarem-se já inicialmente na forma de cetose, enquanto o LADA, por definição, necessita de insulina após seis meses do diagnóstico. Uma observação adicional descreve a presença de anticorpos em crianças e adolescentes inicialmente não dependentes de insulina, com perfil de DM tipo 2. Nesses casos, seguindo a terminologia do LADA para adultos, seria classificado como “LADY” (*Latent Autoimmune Diabetes in Youth*), mas ainda é necessário um período maior de observação para definir a evolução desses casos e a nomenclatura não é oficial¹¹.

O DM tipo 2 é responsável por mais de 90% dos casos de DM, não tem componente autoimune, acontece em geral após os 30 anos, em indivíduos com história familiar positiva. O tratamento em geral envolve dieta e agentes hipoglicemiantes orais, sem necessidade do uso de insulina, que, se necessário, deve ocorrer pelo menos cinco anos após o diagnóstico para configurar que não há dependência como no DM 1^{6,7}.

Na categoria “outros tipos de DM”, destaca-se o *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), um subtipo que acomete indivíduos abaixo dos 25 anos, não obesos, sendo caracterizado por defeito na secreção de insulina, mas sem provocar dependência da mesma. Apresenta herança autossômica dominante, envolvendo, portanto, várias gerações de uma mesma família^{7,12}. Existem seis subtipos de MODY, classificados de acordo com a mutação genética identificada: MODY 1 (mutação no gene do fator de transcrição hepático HNF-4 α); MODY 2 (mutação no gene da glicoquinase); MODY 3 (mutação do HNF-1 α); MODY 4 (mutação no *insulin promoter factor -IPF*); MODY 5 (HNF-1 β) e MODY 6 (mutação no Neuro D1). Os tipos mais comuns são os MODYs 2 e 3, sendo os demais bastante raros¹².

Ao contrário do MODY, que representa tipicamente um padrão de DM monogênico, o DM tipo 2 tem herança poligênica, ainda não completamente definida. A patogênese

do DM tipo 2 é complexa e envolve a interação entre a genética e fatores ambientais, entre esses especialmente a obesidade proveniente do sedentarismo e ingestão alimentar excessiva. Em relação à genética do DM 2, alguns genes têm sido confirmados, como os genes da calpaína-10, PPAR γ 2 e Kir6.2, especialmente se combinados, mas ainda é necessário avançar-se mais na elucidação do papel desses e de outros genes¹³. O DM tipo 1, mesmo dentro do subtipo autoimune tipo 1A, é também uma doença heterogênea e vários padrões de herança monogênica (associados à poliendocrinopatia autoimune) já foram definidos. No entanto, a maioria dos genes que promovem a suscetibilidade genética no tipo 1 ainda têm de ser identificados.

Apesar da classificação do DM definir essas e outras categorias por meio de características peculiares, pode existir uma sobreposição de quadros clínicos, principalmente no DM que inicia no adulto jovem. Muitas vezes é difícil distinguir um subtipo de outro com base em dados clínicos apenas, principalmente o DM tipo 1 do MODY e do DM 2 de início precoce, sendo este cada vez mais frequente devido ao aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica nas sociedades ocidentais. Além disso, algumas formas de DM identificados nas últimas décadas, intermediários aos tipos 1 e 2, não se encaixam na classificação da ADA e OMS, tendo particularidades em sua história natural e necessidade de tratamento com insulina. Um exemplo é o DM propenso à cetose, descrito recentemente¹¹.

Assim, esquemas complementares de classificação têm sido propostos, empregando a presença da autoimunidade (anticorpos) e dos índices de função de célula β (peptídeo-C) capazes de, não só definir a patogênese e a nomenclatura mais específicas, mas sugerir formas de tratamento mais adequadas. A classificação A β (A=anticorpos e β =função ilhota) tem sido proposta com o intuito de complementar a classificação tradicional da ADA para os tipos propensos à cetose, sem ser contraditória a ela. A presença de anticorpos é definida como “A+” e a preservação da função pancreática por “ β +”. Mantém-se o desdobramento dos casos de “DM tipo 1” da ADA em dois subgrupos (Tipo 1 A e 1 B, respectivamente com ou sem anticorpos e ambos sem produção de insulina) e aplica-se essa subdivisão aos “DM tipo 2”, que implicaria em ter reserva de insulina, com ou sem a presença de anticorpos. Essa proposta baseia-se no reconhecimento de síndromes heterogêneas de DM que têm sido identificadas e acompanhadas em coortes. Através de comparação com outras classificações, ela tem-se mostrado mais acurada e preditiva de desfechos importantes, como controle glicêmico e dependência de insulina, assim como em identificar novas causas de disfunção de célula beta, com perfil molecular e bioquímico distintos dos já descritos¹¹.

O objetivo desta revisão é analisar o desempenho dos índices que avaliam autoimunidade e secreção de insulina para classificar o DM e descrever em detalhes os subtipos gerados pela classificação.

Papel dos anticorpos pancreáticos

A autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas foi descrita em 1965, mas a presença de anticorpos (AC) contra as ilhotas - os AC anti-ilhotas, do inglês *islet-cell cytoplasm antibodies*;

ICAs -, foi demonstrada em 1974¹⁴. A seguir, identificou-se a existência de vários outros anticorpos: o de superfície da ilhota pancreática, em inglês *islet cell surface antibody* (ISCA); o anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico ou *glutamic acid decarboxylase antibody* (anti-GAD)¹⁵; o anti-insulina, ou *insulin auto-antibodies* (IAA); e por último, o autoantígeno insulinoma 2 ou *insulinoma like antigen-2* (IA-2). A seguir serão descritos os diferentes tipos de anticorpos dirigidos ao pâncreas e seu desempenho no diagnóstico de pacientes com DM 1 (Quadro 2)¹⁶.

A presença dos anticorpos denota um DM de etiologia auto-imune e, portanto, do tipo 1 clássico, denominado de tipo 1A. Diversos métodos foram criados para a medida dos diversos ACs em colaborações internacionais para sua padronização^{17,18}. Como não há padronização internacional do anticorpo contra o antígeno de superfície das ilhotas, e praticamente não existem estudos com resultados consistentes e reprodutíveis, sua utilização é limitada à pesquisa¹⁴. Os AC anti-ilhotas, o antidescarboxilase do ácido glutâmico e o antígeno do Insulinoma-2 possuem ensaios baseados em proteínas recombinantes que podem ser marcadas com iodo radioativo, possibilitando assim o desenvolvimento de ensaios reprodutíveis e precisos que já estão padronizados segundo normas da OMS¹⁷. Sua sensibilidade e especificidade para diagnóstico de DM tipo 1 estão apresentadas no Quadro 2.

Os AC anti-ilhota, inicialmente descritos em 1974¹³, foram os primeiros a serem utilizados, mas sua padronização laboratorial ocorreu apenas em 1986¹⁹. Sua reação acontece contra todos os componentes da ilhota pancreática^{14,15}. Existem inúmeros outros anticorpos contra as ilhotas pancreáticas e muitos continuam a ser descobertos. No entanto, o antidescarboxilase, anti-insulina, anti-ilhotas, e AI-2 são os que têm maior utilidade na prática clínica²⁰.

Os AC anti-ilhota são bons marcadores de DM tipo 1. Sua sensibilidade varia de 70% a 90%^{16,17}. No entanto, a capacidade de prever risco de DM tipo 1 cai marcadamente em indivíduos com início do DM em idades mais avançadas, principalmente acima dos 20 anos^{21,22}. Esses AC estão presentes durante a fase de pré-diabete e no início do quadro clínico, mas seus títulos caem rapidamente logo após^{21,23}. A presença deles está associada à perda mais rápida da função da célula β ²¹ e à previsão de necessidade de insulina em pacientes inicialmente classificados como DM tipo 2^{21,23,24}.

Os ACs anti-insulina estão presentes em cerca de 50% dos pacientes com DM tipo 1 recém-diagnosticados e sua medida é feita por radioimunoensaio de fase simples líquida²⁵. Sua

sensibilidade no diagnóstico do DM tipo 1 é de 50% a 70%. De modo geral, quanto menor a idade do paciente no início da doença, maior sua positividade²⁶. Constitui um bom marcador para doença pré-clínica em crianças, especialmente as com menos de 5 anos de idade, predizendo melhor o risco de DM em crianças do que em adultos^{22,27}.

O AC antidescarboxilase do ácido glutâmico foi inicialmente descrito como uma proteína de 64 Kilodaltons^{14,28}. Existem duas isoformas²⁹, uma denominada de 65 (expressa em células beta) e outra de 67 (no cérebro). A função da enzima descarboxilase do ácido glutâmico consiste em produzir o neurotransmissor inibitório GABA e, na célula beta pancreática, a adenosina trifosfato (ATP)²⁹. A sensibilidade do AC antidescarboxilase do ácido glutâmico para o diagnóstico de DM tipo 1 está em 75% a 85%³⁰. Existe grande diferença em sua sensibilidade de acordo com gênero³¹ e idade do diagnóstico do DM³⁰. No sexo feminino, sua sensibilidade fica em torno de 80%, sem variação com idade. Já no sexo masculino, é de 50% a 60% abaixo dos 10 anos e 75% a 90% acima dessa faixa^{30,31}. Sua especificidade chega a 99% e sua sensibilidade é melhor que o anti-ilhotas e anti-insulina em adultos^{30,32}. O antidescarboxilase do ácido glutâmico é o AC mais duradouro, já que pode ainda estar positivo após 15 anos do início do DM³³. Em familiares de primeiro grau, sua positividade varia de 6% a 8%, similar ao risco de desenvolvimento de DM tipo 1 ao longo da vida³⁰. Ele é mais positivo em filhos de pais *versus* filhos de mães com DM tipo 1³⁴. No *Diabetes Prevention Trial* (DPT-1)³⁵, foi o marcador mais sensível de detecção de múltiplos anticorpos. No entanto, sabe-se que nenhum anticorpo isoladamente prediz de forma satisfatória o risco de desenvolvimento de DM tipo 1. O risco está ligado ao número de anticorpos presentes durante a evolução do processo autoimune³⁵⁻³⁸. O risco de desenvolvimento de DM em familiares de primeiro grau de pacientes portadores de DM 1 foi de 39% e 68%, após três e cinco anos, respectivamente, quando presentes dois anticorpos. Já a presença de três anticorpos confere risco de 100% em cinco anos³⁶.

A AI-2, também conhecido como ICA-512, é uma proteína expressa no tecido neuroendócrino e que se encontra nas células α e β pancreáticas. Os melhores ensaios de medida são os radioimunoensaios³⁹. Sua sensibilidade no diagnóstico de DM 1 varia de 60% a 70%. A positividade decai com a duração da doença, sendo maior em pacientes com diagnóstico de DM antes dos 10 anos.

Em resumo, os anticorpos são marcadores de autoimunidade e sua presença denota diabetes do tipo 1A. Em crianças com DM 1, existe positividade para a presença de anticorpos em 90% dos casos. O anticorpo anti-insulina está presente em indivíduos mais jovens, principalmente com início do DM antes dos 5 anos de idade, sendo o melhor marcador da doença nessa faixa etária. O antidescarboxilase do ácido glutâmico tem seu melhor desempenho nos indivíduos com início da doença acima dos 20 anos de idade, e é o que permanece positivo por mais tempo (até 10 a 15 anos de doença), sendo o de escolha para o diagnóstico do DM do tipo LADA. A positividade dos anticorpos prediz a necessidade de insulina e sua solicitação está indicada nos casos de dúvida diagnóstica, que ocorrem especialmente quando a instalação do quadro de DM é após os 30 anos de idade (Figura 1).

Quadro 2 - Desempenho diagnóstico dos principais anticorpos contra o pâncreas para classificação de DM 1

Anticorpo	Sensibilidade	Especificidade
Anti-ilhota	70 a 90%	96 a 99%
Anti-insulina	50 a 70%	99%
Descarboxilase ácido glutâmico	70 a 90%	99%
Antígeno insulinoma "like"	55 a 75%	

Adaptado da referência 31.

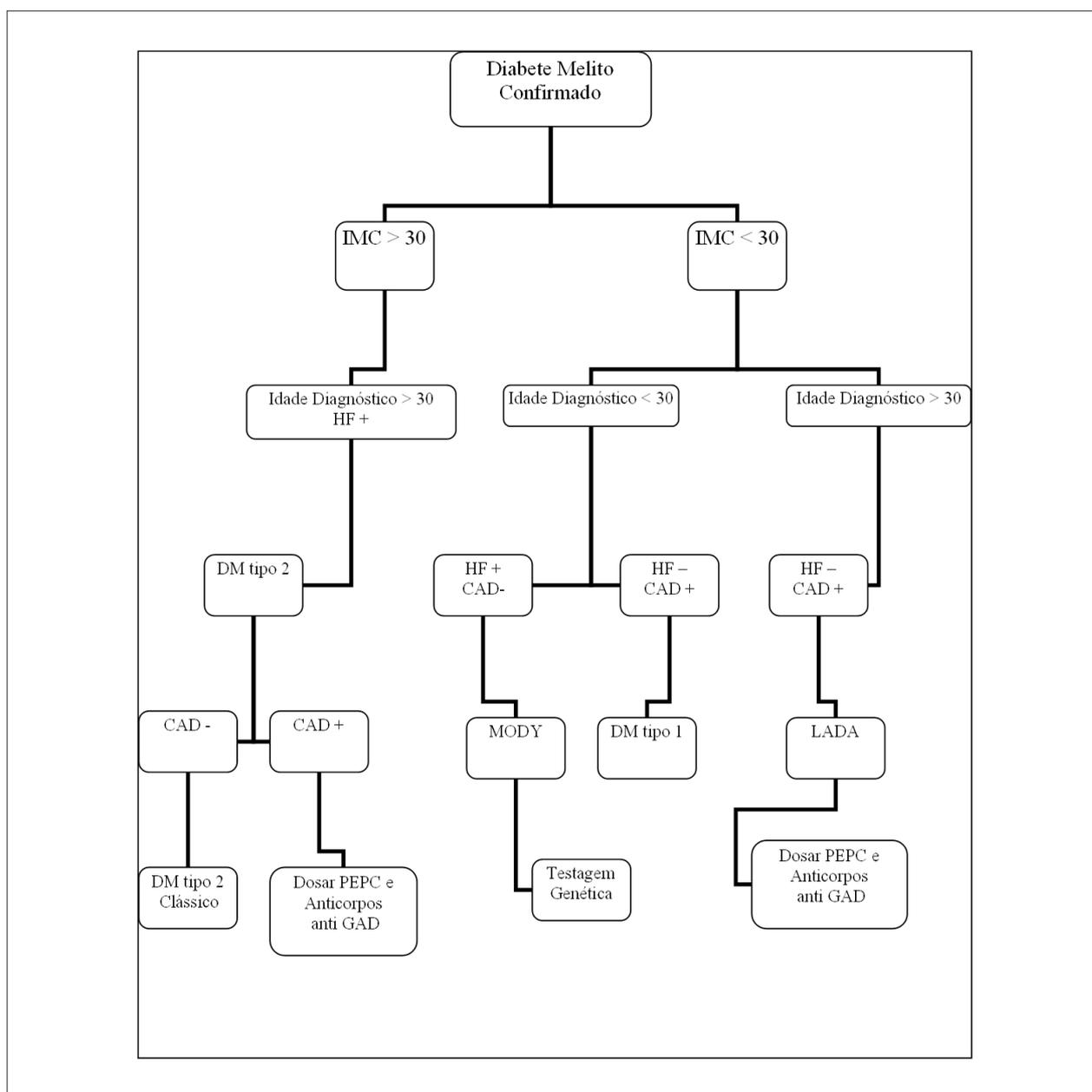


Fig. 1 - Algoritmo para classificação do diabetes melito (DM). IMC - índice de massa corporal (kg/m²); HF - história familiar; CAD - cetoacidose diabética; LADA - Latent Autoimmune Diabetes of the Adult; MODY - Maturity-onset Diabetes of the Young.

Papel do peptídeo-C

Os níveis de peptídeo-C (PEPC) têm sido empregados como um índice de função da célula β , sendo um exame auxiliar na classificação do tipo de DM e na escolha inicial de tratamento⁴⁰. A preservação da secreção endógena de insulina está correlacionada com melhor controle glicêmico⁴¹⁻⁴⁵, redução das complicações crônicas do DM e redução dos episódios de hipoglicemia^{41,46}. O PEPC apresenta a vantagem de, ao contrário da insulina, não ser degradado pelo fígado, ter sua eliminação exclusivamente renal e meia-vida de 30 minutos⁴⁷. Além disso, o uso de insulina exógena interfere com a dosagem da insulina endógena, ao passo que o PEPC

não sofre essa interferência.

A estrutura de duas cadeias da insulina foi descrita em 1955⁴⁸ e, em 1967, foi documentada a existência de um precursor biossintético, a pró-insulina⁴⁹. O PEPC é um subproduto da degradação da pró-insulina e é cosecretado junto com a insulina pela célula β pancreática. Dentro da ilhota pancreática, a pró-insulina sofre clivagem, gerando como produtos finais insulina e PEPC, os quais são liberados na circulação porta em concentrações equimolares (Figura 2)⁵⁰.

O PEPC consiste em uma molécula pequena, podendo sofrer clivagem de enzimas proteolíticas e, portanto, o plasma deve ser logo separado (em menos de duas horas), e a medida

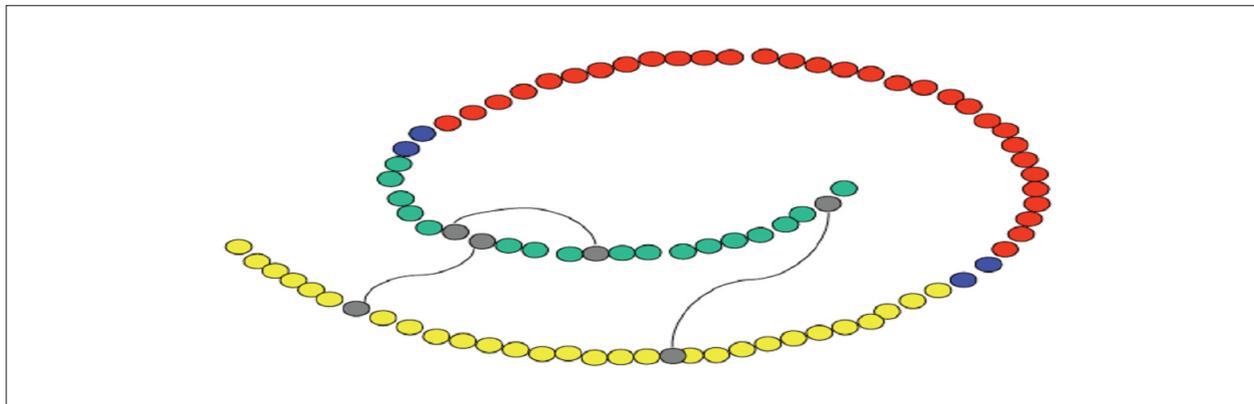


Fig. 2 - Estrutura da pró-insulina humana. Cadeia A (verde) e B (amarelo) da insulina ligadas pelo peptídeo-C (vermelho).

deve ser realizada durante o primeiro mês de congelamento. Estratégias mundiais para padronização da medida do PEPC estão intensivamente em andamento^{46,51}.

Um dos aspectos mais importantes, e ainda não bem definidos, é em que condições de homeostase glicêmica o PEPC deve ser medido⁵². A hiperglicemia pode tanto aumentar (por estímulo direto da glicemia) ou reduzir (por glicotoxicidade) a resposta da célula β ao teste, assim como a hipoglicemia pode inibir a resposta da célula β ^{52,53}. Por isso, a medida do PEPC deve ser realizada na ausência de hiper ou hipoglicemia, idealmente com glicemia entre 70 e 200 mg/dl.

A medida do PEPC pode ser realizada no basal ou estimulada por glucagon endovenoso (EV), intramuscular ou subcutâneo; aminoácidos por via oral ou EV; por glicose oral ou EV; e por refeição mista⁵⁴⁻⁵⁷. Os dois estímulos que têm sido mais utilizados são o glucagon EV e o teste da refeição mista, e a ADA favorece a utilização dessa última.

O paciente é classificado como DM tipo 1 quando apresenta valores de PEPC inferiores a 1,8 ng/ml após 1 mg EV de glucagon⁵⁸ e menores que 1,5 ng/ml após o teste da refeição mista⁴⁵. Alguns autores sugerem que o valor basal sozinho já seria suficiente para classificar o paciente, e um estudo mostrou que o valor randômico do PEPC (ponto de corte de 1,5 ng/ml), medido a qualquer hora, seria mais sensível⁵⁹. Um estudo clássico dinamarquês indica que um valor basal abaixo de 0,9 ng/ml já seria capaz de indicar dependência de insulina⁴⁷. Muitos autores não levam em consideração o efeito do tempo de duração do DM sobre os níveis de PEPC, uma vez que vários estudos acompanhando pacientes diabéticos têm mostrado que a função da célula β cai com o tempo de duração do DM, sendo mais rápida nos pacientes com pior controle glicêmico^{41,45,60,61}. Como a taxa de queda é variável, uma medida única serve para diagnóstico nos casos novos, mas não serve para avaliar seu declínio, sendo recomendadas medidas repetidas^{46,60,62}.

Em resumo, a medida do PEPC mostra-se um bom marcador de função da célula β e deve ser realizada com glicemia entre 70 e 200 mg/dl. O estímulo com refeição mista é o recomendado pela ADA, mas o teste com 1 mg de glucagon EV é mais simples e igualmente eficaz. Valores estimulados menores que 1,5 ng/ml definem o paciente como DM tipo 1 e acima como DM tipo 2 (Figura 1).

Análise crítica dos esquemas de classificação

O DM é definido como um grupo heterogêneo de doenças metabólicas e sua correta classificação deve partir de princípios fisiopatológicos e ajudar na escolha do tratamento^{7,8}. No entanto, estudos atuais^{63,64} mostram que o esquema de classificação disponível não reflete verdadeiramente todos os mecanismos relacionados. Alguns subtipos de DM têm sido descritos nas últimas décadas. No ano de 2002, foi criada a nomenclatura de “DM propenso à cetose”, que seria um subtipo intermediário ao tipo 1 e tipo 2¹⁰. Inicialmente, o quadro foi descrito em africanos e afroamericanos, mas nos últimos anos populações americanas, europeias, japonesas e outras têm apresentado esse subtipo⁶³⁻⁶⁵.

É sabido que o DM 2, em situações de estresse (infecções graves, quadros cardiovasculares) pode apresentar-se com cetoadidose. Por outro lado, o DM propenso à cetose apresenta-se já inicialmente, como refere o nome, com quadro de cetoadidose sem causa justificável. Finalmente, o DM não propenso à cetose é o DM tipo 2 clássico, não dependente de insulina.

Existem quatro diferentes formas de classificação do DM propenso à cetose. O esquema da ADA⁷, outro modificado dessa classificação⁶⁵, o baseado no índice de massa corporal (IMC)⁶⁶ e o que avalia a presença de autoimunidade e função da célula β chamado A β ⁶⁴.

Segundo a classificação da ADA, a presença de cetoadidose classifica a pessoa com DM tipo 1, e ela é subclassificada como tipo 1A se existirem marcadores imunológicos positivos contra a célula β , e tipo 1B (idiopático) se eles estão ausentes.

A classificação da ADA modificada⁶⁵ divide os pacientes em três grupos. O tipo 1 possui marcadores imunológicos positivos contra a célula β . Aqueles que não possuem anticorpos são subclassificados em dois grupos, os que dependem de insulina e os que não dependem, baseado na necessidade de uso de insulina em longo prazo. Em geral, os DM tipo 1A e os insulino-dependentes têm características clínicas de DM tipo 1 com baixa função da célula β , enquanto que os classificados como não insulino-dependentes têm características clínicas de DM tipo 2, com função de célula β preservada⁶⁵.

O esquema baseado no IMC⁶⁶ classifica os pacientes como sendo magros (IMC < 28 kg/m²) ou obesos (IMC > 28 kg/m²).

Os primeiros apresentam características clínicas de DM tipo 1 com baixa função da célula β , e os obesos têm características clínicas de DM tipo 2 com função de célula β preservada.

A classificação denominada A β ⁶⁴ está baseada na presença de marcadores de autoimunidade contra o pâncreas (A+ ou A-), associada à análise de função de célula β ($\beta+$ ou $\beta-$). Existem quatro grupos: o tipo DM 1A, que tem autoimunidade positiva e ausência de função célula β (A+ $\beta-$); o DM 1B, sem autoimunidade e com ausência de função da célula β (A- $\beta-$). Esses primeiros subtipos já constam como tal na classificação da ADA. Adicionalmente, mais dois subtipos são descritos como desdobramento do DM 2: seriam o DM 2A, com autoimunidade e função de célula β preservada (A+ $\beta+$) e DM 2B, que não tem autoimunidade e tem a função da célula β mantida (A- $\beta+$). O fluxograma indica a forma de identificar esses subtipos (Figura 1).

Os pacientes A+ $\beta-$ e A- $\beta-$ são imuno e geneticamente diferentes entre si, mas possuem características clínicas de DM tipo 1 com baixa função da célula β . Já os A- $\beta+$ e A+ $\beta+$ são imuno e geneticamente diferentes entre si com características clínicas de DM tipo 2 e função de célula β preservada⁶⁴. Portanto, existem importantes diferenças nos fenótipos e na história natural dos subtipos, que ficam obscurecidas na classificação da ADA, onde os dois subtipos $\beta-$ seriam DM tipo 1 e os dois subtipos $\beta+$ seriam DM tipo 2. De forma confirmatória, avaliando-se o sistema de histocompatibilidade (HLA), identificou-se que alelos de suscetibilidade eram mais frequentes nos dois subgrupos A+ do que nos A-. Por sua vez, os alelos de resistência eram mais frequentes nos subgrupos $\beta+$. A herança de alelos específicos podem servir como marcadores da evolução da função pancreática, determinando a necessidade de insulina e identificando candidatos para terapia imunomodulatória.

Um recente trabalho⁶³ comparou a acurácia diagnóstica das quatro formas de classificação do DM propenso à cetose. A classificação A β , com sensibilidade de 99,4%,

especificidade de 95,9%, valor preditivo positivo de 97,1%, valor preditivo negativo de 99,2% e com uma área sobre a curva ROC de 0,972, foi estatisticamente superior às outras três para classificar o tipo de DM. Embora esse dado não seja definitivo e outros estudos sejam ainda necessários nas diversas etnias para confirmar-se esse achado, a magnitude da diferença em relação às demais formas de classificação atualmente em uso sugere que ela possa ser adotada como um método eficaz, relativamente simples e preciso de classificação do DM, complementando a classificação da ADA e OMS.

Em resumo, a classificação A β , que leva em conta a presença ou ausência de anticorpos (A+ ou A-) e a função da célula beta ($\beta+$ ou $\beta-$) define a presença do DM tipo 1A e 1B e do DM tipo 2A e tipo 2B. Essa classificação mantém os subtipos de DM tipo 1 já reconhecidos, expandindo-os para outras etnias. Permite ainda identificar os pacientes tipo 2 inicialmente dependentes de insulina que podem prescindir de seu uso, o DM 2B (A- $\beta+$) e também alertar para pacientes que inicialmente têm função pancreática preservada, mas que podem evoluir para a dependência de insulina (A+ $\beta+$), necessitando, portanto, de revisões periódicas da função pancreática.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo FIPE.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jorge de Faria Maraschin pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21: 292-6.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1047-53.
3. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46: 16-26.
4. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28: 164-76.
5. Campagnolo N, Murussi N, Silveiro SP. Diabetes melito. In: von Exe Colerta, Capp E. (orgs.). *Ginecologia no consultório*. São Paulo: Artmed; 2008. p. 519-41.
6. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Position Statement. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific statement of the American College of Cardiology; Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32: 187-92.
7. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
8. World Health Organization Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. Geneva: WHO; 2006.
9. American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009; 32: S62-S67.
10. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008; 29: 292-302.
11. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R, DPV-Wiss Study Group. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006; 91: 473-7.
12. Campagnolo N, Dallapiccola PF, Murussi N, Canani LH, Gross JL, Silveiro SP.

- Aspectos clínicos e moleculares do Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*. 2005; 24: 51-9.
13. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 diabetes mellitus. In: Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1329-89.
 14. Eisenbarth GS, Polonsky KS, Buse JB. Type 1 diabetes mellitus. In: Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1391-416.
 15. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990; 347: 151-6.
 16. Lan MS, Wasserfall C, Maclaren NK, Notkins AL IA-2. A transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 6367-70.
 17. Mire-Sluis AR, Das RC, Lernmark Å. The World Health Organization International collaborative study for islet cell antibodies. *Diabetologia*. 2000; 43: 1282-92.
 18. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW: Diabetes antibody standardization program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*. 2003; 52: 1128-36.
 19. Bottazzo GF, Gleichmann H. Immunology and diabetes workshops: report of the first international workshop on the standardisation of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia*. 1986; 29: 125-6.
 20. Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune Type 1a diabetes. *Clin Diabetes*. 2002; 20: 183-91.
 21. Marner B, Agner T, Binder C, Lernmark Å, Nerup J, Mandrup-Poulsen T. Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1985; 28: 875-80.
 22. Landin-Olsson M, Karlsson FA, Lernmark A, Sundkvist G. Islet cell and thyrogastic antibodies in 633 consecutive 15- to 34-yr-old patients in the Diabetes Incidence Study in Sweden. *Diabetes*. 1992; 41: 1022-7.
 23. Schiffrin A, Ciampi A, Hendricks L, Rozen R, Weitznar G. Evidence for different clinical subtypes of type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Diabet Res Clin Pract*. 1994; 23: 95-102.
 24. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. for UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group UKPDS 25. Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet*. 1997; 350: 1288-93.
 25. Ziegler AG. The Fourth International Workshop on the Standardisation of Insulin Autoantibody Measurement. *Diabetologia*. 1990; 33: 683-9.
 26. Eisenbarth GS, Jackson RA, Pugliese A. Insulin autoimmunity: the rate limiting factor in pre-type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 1992; 5: 241-6.
 27. Knip M: Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res*. 2002; 57: 6-11.
 28. Karlsen AE, Hagopian WA, Grubin CE, Dube S, Distcheu CM, Adler DA, et al. Cloning and primary structure of a human islet isoform of glutamic acid decarboxylase from chromosome 10. *Proc Natl Acad Sci*. 1991; 88: 8337-41.
 29. Bu DF. Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci*. 1992; 89: 2115-9.
 30. Vandewalle CL, Falorni A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DC, Goris FK. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 846-51.
 31. Verge CF, Howard NJ, Rowley MJ, Mackay IR, Zimmet PZ, Egan M, et al. Anti-glutamate decarboxylase and other antibodies at the onset of childhood IDDM: a population-based study. *Diabetologia*. 1994; 37: 1113-20.
 32. Aanstoot HJ, Sigurdsson E, Jaffe M, Shi Y, Christgau S, Grobbee D, et al. Value of antibodies to GAD65 combined with islet cell cytoplasmic antibodies for predicting IDDM in a childhood population. *Diabetologia*. 1994; 37: 917-24.
 33. Maraschin JF. Acurácia diagnóstica do anticorpo anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) como marcador de auto-imunidade no diabetes melito. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
 34. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999; 48: 460-8.
 35. Krischer JP, Cuthbertson DD, Yu L, Orban T, Maclaren N, Jackson R, et al. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 103-8.
 36. Verge CF. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes*. 1996; 45: 926-33.
 37. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes*. 1997; 46: 1701-10.
 38. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes*. 2004; 53: 384-92.
 39. Leslie RD, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999; 42: 3-14.
 40. Polonsky KS, Licinio-Paixao J, Given BD, Pugh W, Rue P, Galloway J, et al. Use of biosynthetic human C-peptide in the measurement of insulin secretion rates in normal volunteers and type 1 diabetic patients. *J Clin Invest*. 1986; 77: 98-105.
 41. The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on residual β -cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 517-23.
 42. Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, Ohkubo M, Sugimoto T, Murase T, et al. Relationships among islet cell antibodies, residual β -cell function, and metabolic control in patients with insulin-dependent diabetes mellitus of long duration: use of a sensitive C-peptide radioimmunoassay. *Metabolism*. 1990; 39: 925-30.
 43. Sjoberg S, Gunnarsson R, Gjotterberg M, Lefvert AK, Persson A, Osterman J. Residual insulin production, glycaemic control and prevalence of microvascular lesions and polyneuropathy in long-term type 1 (insulin-independent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1987; 30: 208-13.
 44. Sjoberg S, Gjotterberg M, Berglund L, Moller E, Osterman J. Residual C-peptide excretion is associated with a better long-term glycemic control and slower progress of retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Diabet Complications*. 1991; 1: 18-22.
 45. The DCCT Research Group: Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65: 30-6.
 46. Palmer JP, Fleming AC, Greenbaum CJ, Herold KC, Jansa LD, Kolb H, et al. C-Peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve β -cell function: ADA Workshop Report. *Diabetes*. 2004; 53: 250-64.
 47. Faber OK, Kehlet H, Madsbad S, Binder C. Kinetics of human C-peptide in man. *Diabetes*. 1978; 27 (Suppl. 1): 207-9.
 48. Ryle AP, Sanger F, Smith LF, Kitai R. The disulphide bonds of insulin. *Biochem J*. 1955; 60: 541-56.
 49. Steiner DF, Cunningham D, Spigelman L, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*. 1967; 157: 697-700.
 50. Rubenstein AH, Clark JL, Melani F, Steiner DF. Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic cells and its circulation in blood. *Nature*. 1969; 224: 697-9.
 51. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Madsen RW, Polonsky KS, Myers GL, et al. Standardization of C-peptide measurements. *Clin Chem*. 2008; 54: 1023-6.

52. Madsbad S, Sauerbrey N, Moller-Jensen B, Krarup T, Kuhl C. Outcome of the glucagon test depends upon the prevailing blood glucose concentration in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Acta Med Scand.* 1987; 222: 71-4.
53. Ronnema T. Practical aspects in performing the glucagon test in the measurement of C-peptide secretion in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986; 46: 345-9.
54. Menchini M, Meschi F, Lambiasi R, Puzzovio M, Del Guercio MJ, Chiumello G. C-peptide response to arginine stimulation in diabetic children. *J Pediatr.* 1980; 96: 362-6.
55. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Assessment of residual insulin secretion in diabetic patients using the intravenous glucagon stimulatory test: methodological aspects and clinical applications. *Diabetes Metab.* 1996; 22: 397-406.
56. Sjoberg S, Gunnarsson R, Ostman J. Residual C-peptide production in type I diabetes mellitus: a comparison of different methods of assessment and influence on glucose control. *Acta Med Scand.* 1983; 214: 231-7.
57. Heinze E, Beischer W, Keller L, Winkler G, Teller WM, Pfeiffer EF. C-peptide secretion during the remission phase of juvenile diabetes. *Diabetes.* 1978; 27: 670-6.
58. Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin requiring or non-insulin-requiring based on clinical and biochemical variables. *Diabetes Care.* 1988; 11: 531-7.
59. Berger B, Stenstrom G, Sundkvist G. Random C-peptide in the classification of diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000; 60: 687-3.
60. Zangeneh F, Arora PS, Dyck PJ, Bekris L, Lernmark A, Achenbach SJ, et al. Effects of duration of type 2 diabetes mellitus on insulin secretion. *Endocr Pract.* 2006; 12: 388-93.
61. Niskanen L, Karjalainen J, Siitonen O, Uusitupa M. Metabolic evolution of type 2 diabetes: a 10-year follow-up from the time of diagnosis. *J Intern Med.* 1994; 236: 263-70.
62. Brandenburg D. History and diagnostic significance of C-Peptide. *Exp Diabetes Res.* 2008; 2008: 576862.
63. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2575-9.
64. Maldonado M, Hampe CS, Gaur L, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and β -cell functional classification: prospective analysis and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5090-8.
65. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes inpatients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes.* 2004; 53: 645-53.
66. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, Isaacs SD, Palmer JP, Gaur LK, et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1517-23.