



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Patologia autoimune e Diabetes *Mellitus*

Leonor Jota Pereira Cabral Amaral

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. João José Santiago Alves Correia

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

À minha mãe e ao meu pai, por me apoiarem sempre. Ao meu irmão e ao Sérgio pela compreensão inesgotável.

Agradecimentos

Ao Dr. João Correia, diretor do Serviço de Medicina Interna do Hospital Sousa Martins (HSM), orientador desta dissertação, pela sua disponibilidade, empenho e ajuda na elaboração da mesma, que com o seu compromisso e dedicação à medicina será sempre, para mim, um exemplo a seguir.

À Dra. Rita Fernandes, médica do serviço de Medicina Interna do HSM, e à Dra. Glória Silva, médica do serviço de Pediatria do HSM, pela disponibilização dos dados que necessitei e pelo apoio prestado.

Aos pacientes que fazem parte do estudo.

Aos meus pais, que desde cedo me ensinaram a lutar e trabalhar para alcançar os meus objetivos, por serem um modelo a seguir, por todo o amor e carinho que sempre me deram.

Ao meu irmão, António, por me fazer acreditar que devemos sempre lutar pelos nossos sonhos, mesmo que isso implique sacrifício.

Ao Sérgio, pelo mimo e por toda a paciência que teve comigo, por acreditar em mim e não me deixar desistir.

Aos meus melhores amigos, por estarem sempre do meu lado. Por todas as tardes de estudo, pelo apoio nos dias mais difíceis e pela alegria nos dias felizes.

Por último, agradeço à AJAS, à UBI, à FCS, aos meus professores e aos meus colegas, pelo contributo de cada um no meu percurso académico e na minha formação enquanto pessoa.

Resumo

Introdução: O termo diabetes *mellitus* autoimune designa um grupo de doenças crónicas resultantes da interação entre fatores genéticos e ambientais que predis põem para uma resposta imunitária anormal, a qual destrói as células beta, provocando deficiência de insulina e hiperglicemia. A destruição destas células pode ser súbita em jovens, resultando numa necessidade permanente de insulina (diabetes *mellitus* tipo 1), ou de instalação mais lenta em adultos, resultando em necessidade de insulina, pelo menos, 6 meses após o diagnóstico (diabetes latente autoimune do adulto). O processo autoimune das células pancreáticas envolve a produção de autoanticorpos contra os ilhéus de Langerhans, tais como anticélulas dos ilhéus, anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico, antiproteína tirosina fosfatase-2 e anti-ZnT8, podendo associar-se a outras doenças autoimunes e afetar outros órgãos.

Objetivos: Descrever os principais tipos de diabetes autoimune, a sua epidemiologia, fisiopatologia e apresentação clínica; conhecer os fatores imunológicos, genéticos e ambientais envolvidos; caraterizar as patologias autoimunes mais frequentemente associadas; avaliar o impacto da autoimunidade no controlo da diabetes e realçar a importância de esta ser detetada e controlada precocemente. Pretende também apresentar um resumo de dados epidemiológicos e clínicos de 98 pacientes (74 com diabetes tipo 1 e 24 com diabetes autoimune latente do adulto) acompanhados no serviço de Pediatria e Medicina Interna do Hospital Sousa Martins.

Métodos: Análise de artigos indexados na base de dados PubMed e ScienceDirect de abril de 2018 a janeiro de 2019, utilizando as palavras-chave: “type 1 diabetes”, “latent autoimmune diabetes in adults”, “autoimmune diabetes *mellitus*”, “associated autoimmune diseases”, “autoantibodies”, “polyglandular autoimmune syndromes”, “autoimmunity”, “autoimmune thyroid disease”, “celiac disease”, “Addison disease”, “autoimmune gastritis” e “vitiligo”. Pesquisa dos processos clínicos de pacientes diabéticos das consultas de Diabetologia e de Pediatria do Hospital Sousa Martins.

Resultados: Os artigos mostram que as doenças mais frequentemente associadas à diabetes *mellitus* autoimune são as doenças autoimunes da tiroide, a doença celíaca, a anemia perniciosa, a gastrite autoimune, a doença de Addison e o vitiligo. Na amostra foram encontradas outras doenças autoimunes em 24,32% dos pacientes com diabetes tipo 1 e em 41,67% dos pacientes com diabetes autoimune latente do adulto.

Conclusões: Este trabalho mostrou que há uma proporção significativa de outras doenças autoimunes em pacientes com diabetes autoimune. Só a combinação de caraterísticas demográficas, imunológicas e genéticas facilitará a capacidade para prever estas doenças associadas à diabetes, o que permitirá tratá-las da melhor forma possível e ainda obter um melhor controlo glicémico.

Palavras-chave

Diabetes *mellitus* tipo 1; Diabetes autoimune latente do adulto; Autoimunidade; Autoanticorpos; Doenças autoimunes associadas.

Abstract

Introduction: The term autoimmune diabetes *mellitus* refers to a group of chronic diseases resulting from the interaction between genetic and environmental factors that predispose to an abnormal immune response, which destroys beta cells, causes insulin deficiency and hyperglycemia. The destruction of these cells may be sudden in young people resulting in a permanent need for insulin (type 1 diabetes *mellitus*) or be slower in adults, resulting in requiring insulin for at least 6 months after diagnosis (latent autoimmune diabetes in adults). The autoimmune process of pancreatic cells involves the production of autoantibodies against the islets of Langerhans such as, islet cells, insulin, decarboxylase of glutamic acid, tyrosine phosphatase-2 and ZnT8 autoantibodies and may be associated with other autoimmune diseases and affect other organs.

Objectives: Describe the main types of autoimmune diabetes and its epidemiology, pathophysiology and clinical presentation; know the immunological, genetic and environmental factors involved; characterize the most frequently associated autoimmune pathologies; evaluate the impact of autoimmunity in the control of diabetes and emphasize the importance of being detected and controlled early. It also intends to present a summary of epidemiological and clinical data of 98 patients (74 with type 1 diabetes and 24 with latent autoimmune diabetes of the adult) accompanied at the Internal Medicine and Pediatrics department of Sousa Martins Hospital.

Methods: Analysis of indexed articles in the PubMed and ScienceDirect database from April 2018 to January 2019, using the keywords: “type 1 diabetes”, “latent autoimmune diabetes in adults”, “autoimmune diabetes *mellitus*”, “associated autoimmune diseases”, “autoantibodies”, “polyglandular autoimmune syndromes”, “autoimmunity”, “autoimmune thyroid disease”, “celiac disease”, “Addison disease”, “autoimmune gastritis” and “vitiligo”. Research on the clinical processes of diabetic patients of the Diabetology and Pediatrics consultations of the Sousa Martins Hospital.

Results: The articles show that the diseases most frequently associated with autoimmune diabetes *mellitus* are autoimmune thyroid diseases, celiac disease, pernicious anemia, autoimmune gastritis, Addison's disease and vitiligo. In the sample, others autoimmune diseases were found in 24.32% of patients with type 1 diabetes and in 41.67% of patients with adult autoimmune latent diabetes.

Conclusions: This work showed that there is a significant proportion of others autoimmune diseases in patients with autoimmune diabetes. Only the combination of demographic, immunological and genetic characteristics will facilitate the ability to predict these diseases associated with diabetes, which will allow better treatment and better glycemic control.

Keywords

Type 1 diabetes *mellitus*; Latent autoimmune diabetes in adults; Autoimmunity; Autoantibodies; Associated autoimmune diseases.

Lista de Figuras

Figura 1	Heterogeneidade clínica da diabetes, sendo que a LADA é o resultado da combinação de características da DMT1 e da DMT2	5
Figura 2	História natural da perda de células beta na DMT1	7
Figura 3	A imunopatgenia da DMT1	8
Figura 4	Insulinite: ilhéu pancreático humano infiltrado por linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas na DMT1	9
Figura 5	Distribuição do IMC nas crianças/jovens por sexo (feminino à esquerda e masculino à direita)	31
Figura 6	Diagrama dos pacientes incluídos na restante análise	35
Figura 7	Distribuição do IAA, ICA, GADA-65 e GADA-67 nos pacientes com registo de autoimunidade pancreática	36

Lista de Tabelas

Tabela 1	Autoanticorpos selecionados na DMT1	10
Tabela 2	Genes de suscetibilidade da DMT1 associados a autoimunidade endócrina	14
Tabela 3	Distribuição dos pacientes por sexo	28
Tabela 4	Distribuição etária dos pacientes	29
Tabela 5	Distribuição da idade de diagnóstico da diabetes na amostra	29
Tabela 6	Distribuição dos valores de HbA1c dos pacientes	30
Tabela 7	Distribuição do IMC dos pacientes adultos	30
Tabela 8	Terapêutica antidiabética efetuada pelos pacientes	32
Tabela 9	Distribuição das complicações microvasculares na amostra	32
Tabela 10	Distribuição das comorbilidades na amostra	33
Tabela 11	Distribuição das doenças autoimunes na amostra	34
Tabela 12	Terapêutica realizada pela amostra para as doenças autoimunes	35
Tabela 13	Caraterização da amostra com estudo da autoimunidade pancreática	36
Tabela 14	Análise combinada dos autoanticorpos anti-ilhéus pancreáticos na DMT1 e LADA	37

Lista de Acrónimos

ACA	Anticorpos anticórtex adrenal
ACTH	Hormona corticotrópica adrenal
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	Antidiabéticos orais
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AIRE	Gene regulador autoimune
ANA	Anticorpos antinucleares
anti-TG	Anticorpos antitiroglobulina
AP	Anemia perniciosa
APC	Células apresentadoras de antígenos
APCA	Anticorpos anticélulas parietais gástricas
AR	Artrite reumatoide
ASMA	Anticorpo antimúsculo liso
ATPO	Anticorpos antiperoxidase tiroideia
AtTG	Anticorpos antitransglutaminase tecidual
ATXN2	Proteína ataxina 2
CDKA1	Cinase dependente de ciclina A-1
CTLA-4	Antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos
CTSL2	Catepsina L2
CU	Colite Ulcerosa
DA	Doença de Addison
DAIT	Doenças autoimunes da tiroide
DC	Doença celíaca
DD	Dupla diabetes
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMT1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DMT2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
EMA	Anticorpos antiendomísio
FoxP3	<i>Forkhead box p3</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAD	Descarboxilase do ácido glutâmico
GADA	Anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico
GLIS3	<i>Family Zinc Finger 3</i>
HAI	Hepatite autoimune
HbA1c	Hemoglobina glicada
HFN1A	Fator nuclear do hepatócito alfa
HHEX	<i>Hematopoietically-expressed homeobox protein</i>

HLA	Antigénio Leucocitário Humano
HSM	Hospital Sousa Martins
IA2A	Anticorpos antitirosina fosfatase
IAA	Anticorpos anti-insulina
ICA	Anticorpos anticélulas dos ilhéus
IDDM	Genes associados à diabetes <i>mellitus</i> insulínodépendente
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INS	Gene da insulina
IPEX	Disfunção imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao cromossoma X
ISPAD	Sociedade Internacional para Crianças e Adolescentes Diabéticos
KCNQ1	Canal de potássio dependente de voltagem, subfamília Q, membro 1
Kda	Quilodaltons
KLHDC5	<i>Kelch domain containing 5</i>
LADA	Diabetes autoimune latente do adulto
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
Linfócitos Th	Linfócitos T <i>helper</i> ou auxiliares
LKM1	Enzima microssomal do fígado e rim tipo 1
MHC	Complexo <i>major</i> de histocompatibilidade
MICA	Gene A relacionado ao MHC classe I
MLH1	<i>MutL protein homolog 1</i>
MTIF	Fator de iniciação da translação mitocondrial
MTNR1B	Recetor da melatonina 1B
NK	<i>Natural killers</i>
PPIL2	<i>Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase-like 2</i>
PROX1	<i>Prospero homeobox protein 1</i>
PTPN22	Proteína tirosina fosfatase não-recetor 22
SPA	Síndrome poliglandular autoimune
T3	Tri-iodotironina
T4	Tiroxina
TC-F7L2	Fator 7 de transcrição <i>like 2</i>
TH	Tiroidite de Hashimoto
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TP53INP1	<i>Tumor protein p53-inducible nuclear protein 1</i>
TRAb	Anticorpos antirrecetores de TSH
TSH	Hormona estimulante da tiroide
ULS	Unidade Local de Saúde
VNTR	Sequências curtas de repetições polimórficas
ZnT8A	Anticorpo antitransportador de zinco T8

Índice

Resumo	iv
Abstract.....	vi
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Acrónimos.....	x
1. Introdução	1
2. Metodologia.....	3
3. Diabetes <i>mellitus</i> autoimune	4
3.1. Classificação.....	4
3.2. Epidemiologia	6
3.3. Fisiopatologia.....	7
3.3.1. Autoimunidade dos ilhéus pancreáticos	9
3.3.1.1. Anticorpos anticélulas dos ilhéus	11
3.3.1.2. Anticorpos anti-insulina	12
3.3.1.3. Anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico	12
3.3.1.4. Anticorpos antiproteína tirosina fosfatase-2	13
3.3.1.5. Anticorpos anti-ZnT8.....	13
3.3.1.6. Anticorpos antiglima 38 ou antitetraspanina-7.....	14
3.3.2. Fatores genéticos.....	14
3.3.3. Fatores ambientais	17
3.4. Apresentação clínica	18
4. Síndromes Poliglandulares Autoimunes	19
5. Doenças autoimunes associadas.....	20
5.1. Doenças autoimunes da tiroide	20
5.2. Doença celíaca	22
5.3. Gastrite autoimune e anemia perniciosa	23
5.4. Doença de Addison	24
5.5. Vitiligo	25
5.6. Outras doenças autoimunes.....	26
6. Casos clínicos de DMT1 e LADA.....	28
7. Conclusão	38
8. Bibliografia.....	40
Anexo 1: Autorização da ULS da Guarda.....	46
Anexo 2: Grelha de Informação usada para recolher informações de cada caso clínico de DMT1/LADA do HSM.....	47

1. Introdução

A diabetes *mellitus* (DM) refere-se a um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina (1). Os seus critérios de diagnóstico definem-se por: concentração de glicose no sangue em jejum $\geq 7,0$ mmol/L ou ≥ 126 mg/dL, ou concentração aleatória de glicose no sangue $\geq 11,1$ mmol/L ou ≥ 200 mg/dL com sintomas, ou prova de tolerância à glicose oral anormal com a glicémia após 2 horas $\geq 11,1$ mmol/L ou ≥ 200 mg/dL. Na ausência de sintomas, a glicémia anormal deve estar presente em duas ocasiões diferentes. O diagnóstico de diabetes também pode ser feito com base na concentração de HbA1c ≥ 48 mmol/mol ou $\geq 6,5\%$ (1-5).

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), a DM é classificada em 4 grupos distintos: tipo 1, por destruição autoimune das células beta pancreáticas; tipo 2, por perda progressiva da secreção de insulina pelas células beta por aumento da resistência à mesma; diabetes gestacional, presente no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, sem diabetes anterior à gestação e, por último, outros tipos específicos de diabetes como a neonatal, a MODY (*maturity-onset diabetes of the young*), a induzida por drogas ou químicos e as doenças do pâncreas exócrino (1).

Outros autores consideram que, além da diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1), há outros tipos de diabetes que também resultam da destruição autoimune do pâncreas, como a diabetes autoimune latente do adulto (LADA) e a dupla diabetes (DD) (6,7). A sua natureza autoimune é evidenciada pela formação de autoanticorpos contra as células dos ilhéus pancreáticos de Langerhans e pela sua infiltração por células T, células B e macrófagos, bem como pela presença de anormalidades no sistema imunitário (6).

Este processo autoimune nos ilhéus pode progredir e afetar outros órgãos, resultando no desenvolvimento de outras doenças autoimunes, nomeadamente, doenças autoimunes da tireoide (DAIT), doença celíaca (DC), gastrite autoimune, anemia perniciosa (AP), doença de Addison (DA) e vitiligo (6,8-10). A natureza crónica destas patologias tem um peso significativo nos cuidados médicos, nos custos económicos e na qualidade de vida dos pacientes (11).

A associação destas patologias com a DMT1 é um tema já abordado em diversos artigos de revisão, dos quais se destacam os artigos de Kakleas et al. (6) e de Krzewska et al. (10), importantes para a realização desta monografia. No entanto, verifica-se um número muito menor de artigos publicados sobre a LADA.

Desta forma, neste trabalho pretende-se realizar uma revisão bibliográfica acerca da etiologia, diagnóstico, epidemiologia e apresentação clínica da diabetes autoimune, nomeadamente da DMT1 e da LADA, caracterizar o diagnóstico e rastreio das doenças autoimunes mais associadas e avaliar o impacto da autoimunidade associada no controlo da diabetes, realçando a importância de esta ser detetada e controlada precocemente.

Pretende-se também, a partir de dados epidemiológicos e clínicos de pacientes diabéticos (DMT1 + LADA) recolhidos no Hospital Sousa Martins (HSM), caracterizar os doentes diabéticos quanto às características: sexo, idade, idade de diagnóstico da diabetes, hemoglobina glicada (HbA1c), índice de massa corporal (IMC), terapêutica antidiabética, complicações microvasculares e comorbilidades, bem como avaliar a presença de outras doenças autoimunes associadas.

2. Metodologia

Para a elaboração desta dissertação foram consultados artigos, nos idiomas Inglês e Português, nas bases de dados de artigos científicos PubMed e ScienceDirect. A seleção de artigos foi efetuada entre abril de 2018 a janeiro de 2019.

Como palavras-chave foram utilizados os seguintes termos: “type 1 diabetes”, “latent autoimmune diabetes in adults”, “autoimmune diabetes mellitus”, “associated autoimmune diseases”, “autoantibodies”, “polyglandular autoimmune syndromes”, “autoimmunity”, “autoimmune thyroid disease”, “celiac disease”, “Addison disease”, “autoimmune gastritis” e “vitiligo”.

Para localizar artigos que não foram encontrados na pesquisa inicial, recorreu-se ainda às listas de referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados. Durante a pesquisa, não houve limitação relativamente à data de publicação dos artigos. Foram também consultados manuais sobre o tema da tese.

Para a realização do estudo de casos clínicos, foi consultada a base de dados das consultas de Diabetologia e de Pediatria do HSM dos pacientes com DMT1 e LADA e dos respectivos processos clínicos.

3. Diabetes *mellitus* autoimune

3.1. Classificação

O termo diabetes *mellitus* autoimune engloba um grupo de doenças com epidemiologia, etiologia, critérios de diagnóstico e controlo diferentes da DMT2 e que se encontram descritas a seguir (6,7).

A DMT1 é uma doença autoimune caracterizada pela perda de insulina proveniente da destruição das células beta pancreáticas, resultado da interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos que alteram o sistema imunitário, provocando uma ativação anormal das células T que conduzem a uma resposta inflamatória dentro dos ilhéus de Langerhans e à produção de anticorpos pelas células B contra autoantígenos das células beta (7,12).

Existem dois tipos principais de DMT1: tipo 1A, o mais comum, que resulta de um ataque autoimune às células beta, e tipo 1B ou idiopático, que ocorre maioritariamente em indivíduos de descendência asiática ou africana, os quais apresentam diferentes graus de deficiência de insulina, entre episódios esporádicos de cetoacidose (1,6,7).

A DMT1 fulminante, outro subtipo da DMT1, identificada principalmente no Japão e noutros países do Leste da Ásia, é definida por cetose ou cetoacidose logo depois do início dos sintomas de hiperglicemia, níveis de glicose no sangue ≥ 288 mg/dL ou ≥ 16 mmol/L com $HbA1c \leq 8,5\%$ e níveis de peptídeo-C em jejum $< 0,3$ ng/mL ou depois de uma refeição $< 0,5$ ng/mL (6,7,13).

Tradicionalmente, a DMT1 surge em jovens, apesar de poder ocorrer em qualquer idade. De facto, 50% dos casos ocorrem na idade adulta jovem e, destes, metade são classificados, indevidamente, como DMT2 (3).

Um estudo de 2016 mostra que 10-30% dos pacientes classificados inicialmente como DMT2 têm anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA) e anticélulas dos ilhéus (ICA) positivos, sustentando a ideia de que a DMT1 nos pacientes mais velhos surge com o fenótipo da DMT2 (14). Desta forma, surge a diabetes autoimune latente do adulto (LADA), termo introduzido por Tuomi et al., resultante da combinação de características clínicas e metabólicas da DMT2 e da DMT1, apresentando uma heterogeneidade significativa que engloba fenótipos que variam desde resistência à insulina até deficiência de insulina, associada a marcadores de autoimunidade (15-18), como pode ser observado na figura 1.

Um estudo, realizado pela *All New Diabetics in Scania*, procurou avaliar se algum metabolito poderia ajudar a distinguir a LADA dos restantes tipos de diabetes. Em 123 metabolitos identificados, 99 diferiam entre a DMT1 e a DMT2. Contudo, não foi encontrado nenhum metabolito que permitisse distinguir a LADA da DMT1 e da DMT2. Em vez disso, a LADA apresentou-se como um intermediário metabólico destes tipos de diabetes, com os pacientes

mais próximos da DMT1 a apresentar uma progressão mais rápida para a terapia com insulina do que aqueles mais próximos da DMT2 (19).

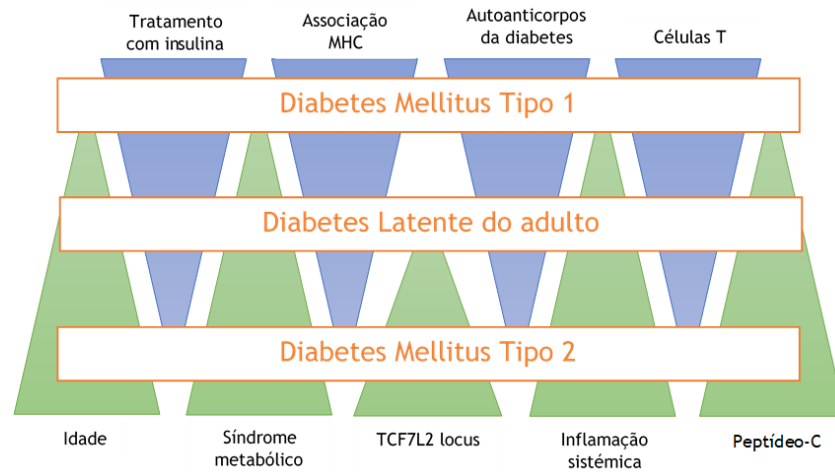


Figura 1 - Heterogeneidade clínica da diabetes, sendo que a LADA é o resultado da combinação de características da DMT1 e da DMT2 (adaptado) (16).

Segundo a Sociedade de Imunologia da Diabetes, o diagnóstico de LADA é baseado em 3 critérios: início da doença na idade adulta (>30 anos), presença de qualquer autoanticorpo dos ilhéus e ausência de necessidade de insulina por, pelo menos, 6 meses, após o diagnóstico (15,20,21).

Imunologicamente, os GADA são os autoanticorpos mais comuns na LADA. Baseado na sua concentração, a LADA pode ser classificado em 2 tipos: LADA tipo 1, que engloba os pacientes que apresentam alta concentração de GADA e fenótipo semelhante à DMT1 (baixo peptídeo-C, baixo IMC e maior ocorrência de cetose) e LADA tipo 2, cujos pacientes apresentam baixas concentrações de GADA e fenótipo semelhante à DMT2 (6,15,22). De acordo com a sintomatologia observada, a perda das células beta parece ser mais rápida nos pacientes LADA tipo 1 do que nos LADA tipo 2 (23).

O termo DD ou diabetes 1.5 foi introduzido pela primeira vez por Libman e Becker, aplicado à população pediátrica que apresentava DMT2 com marcadores autoimunes positivos contra os ilhéus pancreáticos (24). O diagnóstico de DD é difícil devido à presença de sinais clínicos de DMT2 (obesidade e resistência à insulina) e de DMT1, história familiar para DMT1 ou DMT2 e positividade para os autoanticorpos dos ilhéus (6,7,24).

Por último, está ainda em estudo se fenômenos autoimunes estão ou não envolvidos na etiologia da DMT2 e da resistência à insulina, uma vez que o sistema imune adaptativo está envolvido nos processos inflamatórios que surgem neste tipo de diabetes (25).

3.2. Epidemiologia

Embora não contagiosa, a diabetes é a primeira e a única doença considerada pelas Nações Unidas como uma epidemia do século XXI, sendo a DMT2, de longe, o tipo mais comum, responsável por 90-95% dos casos de diabéticos no mundo (10,16,26).

A nível mundial, foram reportadas 5 milhões de mortes devido à diabetes até 2015 e, baseado nos estudos disponíveis, estima-se que a sua prevalência atinja 10,4% em 2040 (16,26).

Globalmente, a incidência de DMT1 está a aumentar numa taxa de 3-5% por ano, correspondendo a 5-10% de todos os casos de DM (2,5,7,10,27,28). É a patologia autoimune mais comum na infância, sendo que, em 2015, 542000 crianças no mundo tinham DMT1 (10,29,30). No entanto, existem diferenças significativas na incidência desta doença entre diferentes países: as taxas de incidência mais baixas são reportadas na China e Venezuela (0,1 por 100000 pessoas por ano) e as mais altas na Finlândia e Sardenha (37 por 100000 pessoas por ano) (10). A Noruega apresenta uma elevada prevalência de DMT1, ainda que a taxa média de crescimento anual da incidência seja baixa (1,3%). Por contraste, a Polónia tem uma baixa prevalência de DMT1, ainda que apresente uma taxa média de crescimento anual da incidência de 9,3% (30).

Um estudo realizado entre 1989 e 2013, em 26 centros de 22 países europeus, registou aumentos significativos na incidência da DMT1, particularmente em dois pequenos centros polacos, com uma taxa máxima de crescimento de 6,6% por ano. A análise conjunta em todos os centros revelou um aumento de 3,4% por ano na taxa de incidência (31).

Em Portugal, em 2015, a DMT1 apresentou uma incidência de 11,5 casos por 100 000 indivíduos dos 0-19 anos e atingiu 3327 indivíduos neste escalão etário, o que corresponde a 0,16% da população com esta idade, percentagem que se tem mantido estável nos últimos anos (29).

Ao contrário de outras doenças autoimunes que têm uma maior prevalência no sexo feminino, a DMT1 está igualmente presente nos dois sexos (32).

A LADA é responsável por 2-12% de todos os casos de diabetes e parece ser mais comum no Norte da Europa (14,15,19,21,22,33). Contudo, há ainda uma elevada taxa de erro no diagnóstico entre pacientes com DMT2 e LADA, em especial, pela subutilização do teste dos autoanticorpos que conduz a um subdiagnóstico da LADA, dificultando a estimativa precisa das taxas de prevalência (19). Assim, não se sabe se a crescente prevalência da DMT2 está associada, ou não, a uma crescente prevalência da LADA (23).

3.3. Fisiopatologia

Em 1984, George Eisenbarth desenvolveu um modelo para explicar a patogenia da DMT1 que mostra a evolução das células beta com a idade, destacando uma sequência de acontecimentos que se inicia em indivíduos com suscetibilidade genética após exposição a um evento precipitante que provoca um processo autoimune nos ilhéus, com um declínio gradual das células beta e um mau controlo glicémico (figura 2) (2,3).

Nos primeiros anos, observa-se uma fase de “lua de mel”, durante a qual o controlo glicémico é conseguido sem insulina ou com doses moderadas (2). A destruição das células beta pode não ser contínua, resultando em diabetes quando cerca de 80% das células são destruídas (2,34). Apesar disso, muitos diabéticos de longa duração produzem uma pequena quantidade de insulina (2). Nestes indivíduos, a análise de secções do pâncreas, décadas após o diagnóstico, mostra a presença de células beta residuais e quando realizadas medições do peptídeo-C, 30-80% dos pacientes ainda são micro-secretores de insulina (3).

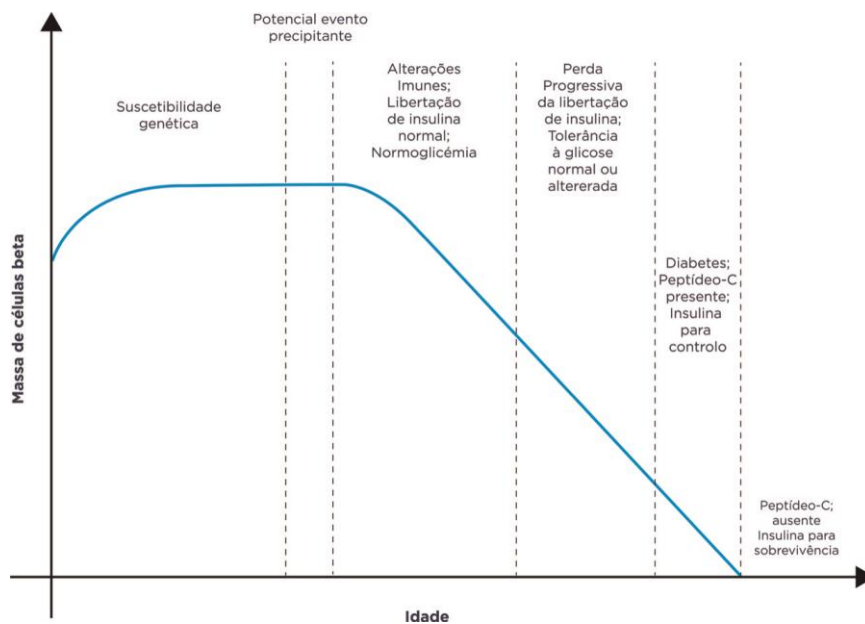


Figura 2. História natural da perda de células beta na DMT1 (adaptado) (3,27).

A destruição das células beta é mediada por células T (3,32). Esta inicia-se quando as células apresentadoras de antígenos (APC) apresentam os autoantígenos das células beta às células T CD4+ (ou Th - *helpers* ou auxiliares) através da interação do recetor da célula T e o complexo *major* de histocompatibilidade (MHC) classe II das APC (3,32) (Letra A da figura 3).

De notar, que apenas as células T CD4+ que não são eliminadas de forma eficaz durante o processo de seleção no timo, são capazes de reconhecer esses antígenos do próprio corpo, iniciando uma resposta prejudicial contra as células beta (34). Estes linfócitos T CD4+ autorreativos são ativados por citocinas e estimulam as células T CD8+ (citotóxicas),

responsáveis diretamente pela destruição celular das células beta (Letra B da figura 3) (3). Daqui resulta na libertação de mais antígenos intracelulares, permitindo às APC acederem aos autoantígenos que tipicamente estão sequestrados na célula (32). Estes são depois transportados até aos gânglios linfáticos para apresentação às células T, que podem migrar para os ilhéus onde, junto com células *natural killers* (NK) e macrófagos, mantêm o dano pancreático (3,35) (letra C da figura 3). As células NK secretam citocinas às quais as células beta são sensíveis, aumentando a expressão de moléculas MHC classe I nas células dos ilhéus, o que, por sua vez, favorece a apresentação de autoantígenos da remodelação pancreática e promove a morte destas células do pâncreas (34,35).

Também foram descobertas outras células T envolvidas na DMT1: as células Th17, que causam o desequilíbrio entre as células T efectoras e as células T reguladoras (32). Estas células são produtoras da interleucina-17 (IL-17) que está fortemente associada com a progressão e agravamento de várias doenças autoimunes (34). A destruição é amplificada por defeitos da ação das células T reguladoras, que não suprimem efetivamente estes fenómenos autoimunes (3) (letra D da figura 3).

As células T CD4+ dentro dos gânglios linfáticos também estimulam as células B para produzirem autoanticorpos contra as células beta (3) (letra E da figura 3).

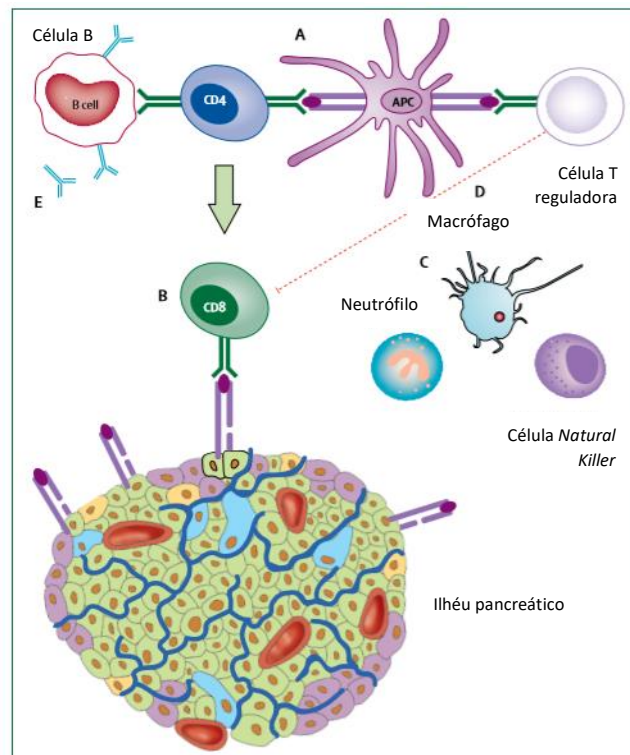


Figura 3. A imunopatogenia da DMT1 (adaptado) (3).

Anormalidades das próprias células beta também podem contribuir para etiologia da DMT1, o chamado “suicídio das células beta”. A elevada expressão de moléculas HLA classe I é comum em secções pancreáticas de cadáveres com DMT1, servindo como sinalização para os linfócitos T citotóxicos. Contudo, ainda não se sabe se este sinal é um defeito primário da célula beta ou uma resposta a um estímulo, como uma infecção viral (3).

Do ponto de vista histopatológico (figura 4), as células beta dos ilhéus pancreáticos apresentam uma infiltração de células linfoides designada por insulinite, descrita pela primeira vez por Opie, em 1901 (2,27,34,36). Contudo, as células secretoras de outras hormonas pancreáticas, como glucagon, somatostatina e polipeptídeo pancreático são poupadas, apesar de as ilhotas acabarem por atrofiar pois as células beta estão em maior número (2,34,37).

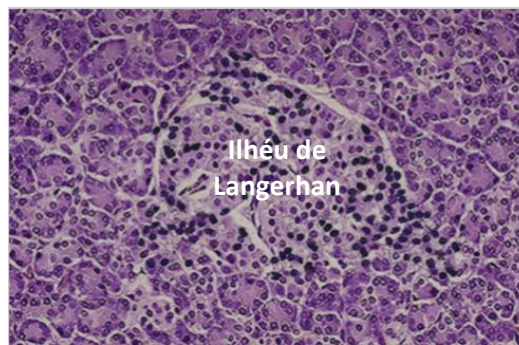


Figura 4. Insulinite: ilhéu pancreático humano infiltrado por linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas na DMT1 (adaptado) (27).

Embora com um desenvolvimento mais lento do que a DMT1, a LADA é também caracterizada por uma resposta imune contra as células beta pancreáticas (15). Apesar de não ser detetada precocemente, a função das células beta está muito comprometida nos pacientes com altas concentrações de GADA, apresentando valores de peptídeo-C baixos (18). Contudo, na LADA, à semelhança do que acontece na DMT2, há mais inflamação sistémica com maiores níveis de mediadores imunológicos sistémicos, como citocinas e moléculas de adesão (38).

3.3.1. Autoimunidade dos ilhéus pancreáticos

A autoimunidade nos ilhéus torna-se evidente pela presença de autoanticorpos (tabela 1). Estes surgem quando ocorre uma falha na tolerância do sistema imunitário, sendo necessária a exposição a antígenos intracelulares para que a imunização ocorra. Desta forma, crianças com mutações no gene que codifica o canal de potássio retificador interno Kir6.2. apresentam diabetes neonatal e, anos mais tarde, surgem com autoanticorpos anti-ilhéus, o que sugere que os defeitos herdados nas células beta conduzem à sua morte e consequente imunização. No entanto, estes autoanticorpos não foram detetados noutras formas destrutivas de diabetes (por exemplo, fibrose quística ou diabetes induzida pela hemocromatose) (39).

Uma hipótese alternativa que explica o surgimento dos autoanticorpos baseia-se no mimetismo molecular que ocorre entre um agente ambiental (antigénio viral ou bacteriano) e um antigénio pancreático. Se o sistema imunitário não é tolerante ao autoantigénio, é porque a imunização resultante da infeção ou de outra exposição ambiental, levou à imunidade cruzada contra o autoantigénio com o aparecimento de autoanticorpos anti-ilhéus (39).

A autoimunidade na DMT1 aparece nos primeiros anos de vida com os autoanticorpos desenvolvendo-se sequencialmente, em vez de simultaneamente. A ordem de aparecimento destes anticorpos difere entre indivíduos e a sua diversificação é essencial para a progressão da doença (40). Estudos longitudinais observaram alterações na positividade dos autoanticorpos ao longo do tempo, existindo anticorpos que podem ser perdidos e outros que podem ser desenvolvidos (23).

A presença destes anticorpos pode prever o aparecimento da DMT1, destacando que mais de 90% dos pacientes com DMT1 na fase inicial possui, pelo menos, um anticorpo contra os antigénios dos ilhéus (12,32).

Tabela 1. Autoanticorpos seleccionados na DMT1 (adaptado) (39).

Autoanticorpos na DMT1
Insulina, processamento ou armazenamento:
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpos anti-carboxipeptidase-H • IAA • Autoanticorpos antipró-insulina • Znt8A
Proteína tirosina fosfatase:
<ul style="list-style-type: none"> • IA-2A • IA-2Abeta
Enzimas:
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpos antianidrase carbónica-II • Autoanticorpos pancreáticos relacionados com quimiotripsinogénio 30-KDa • Autoanticorpos anti-topoisomerase-II do DNA • GADA • Autoanticorpos antidescarboxilase dos aminoácidos-L-aromáticos 51-KDa
Miscelânea:
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpos antissintetase aminoacil-tRNA • Autoanticorpos antiglima 38 • Autoanticorpos anti-transportador de glicose 2 (GLUT-2) • Autoanticorpos antiglicolípidos • Autoanticorpos anti-gangliósidos dos ilhéus GM2-I • Autoanticorpos da superfície das células dos ilhéus • ICA • Auto anticorpos específicos das células dos ilhéus 38-kDa • Autoanticorpos contra o insulinoma de rato 52-kDa

O número de autoanticorpos positivos, juntamente com a duração da diabetes, permitem estimar o risco de familiares de primeiro grau de pacientes com DMT1 desenvolverem a doença, sendo de 2%, 25% e 70% com um, dois e três ou quatro anticorpos, respetivamente (32).

Importa realçar que um teste negativo dos autoanticorpos não pode excluir um diagnóstico de DMT1 (27). Estes não são obrigatoriamente necessários para a progressão da doença. Um estudo de caso corroborou esta hipótese, mostrando o desenvolvimento de DMT1 num paciente com agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X (39).

Os autoanticorpos mais específicos e sensíveis e, por isso, usados nos estudos da DM autoimune são: ICA, anti-insulina (IAA), GADA, antitirosina fosfatase IA-2 (IA-2A) e anti-ZnT8 (Znt8A) (39). De forma geral, ICA, IAA, IA-2A e ZnT8A são mais frequentes na infância do que na diabetes inicial do adulto, enquanto os GADA são igualmente frequentes nos dois grupos etários (23,41).

Autoanticorpos contra a glima foram reportados, pela primeira vez, em 1996, mas a sua identidade molecular só foi descoberta recentemente (40), razão pela qual serão abordados nesta dissertação.

Estudos recentes sugerem ainda um número adicional de autoantígenos *minor* da DMT1, os quais são proteínas associadas ao núcleo (MLH1 e PPIL2) ou um fator de iniciação da translação mitocondrial (MTIF) (42).

3.3.1.1. Anticorpos anticélulas dos ilhéus

Em 1974, Botazzo et al. e MacCuish et al. descreveram, pela primeira vez, a presença de ICA em pacientes com síndrome poliglandular autoimune (SPA) por técnica de imunofluorescência indireta (36,39,41).

Os ICA são exclusivamente IgGs e reagem contra o citoplasma das células alfa e beta pancreáticas (6,37,39).

Nos pacientes com DMT1 de início recente, os ICA são detetados em 70-90% dos indivíduos (6,39,41). A sua positividade diminui depois do diagnóstico e, após 10 anos, poucos indivíduos se mantêm positivos (aproximadamente 5%) (39). Nos pacientes com LADA, os ICA têm uma sensibilidade diagnóstica ligeiramente mais baixa (41).

Cerca de 20-30% dos familiares com ICA positivos de pacientes diabéticos progridem, em pouco anos, para DMT1. Porém, o valor preditivo dos ICA depende, também, de outros fatores. Este é elevado quando os ICA são detetados em alta concentração e em combinação com outros anticorpos (41).

3.3.1.2. Anticorpos anti-insulina

A insulina é um autoantígeno composto por duas cadeias polipeptídicas (alfa e beta) unidas por ligações dissulfeto, sintetizada a partir de um polipeptídeo precursor de cadeia simples, a pré-pró-insulina (2).

Um estudo em ratos diabéticos não obesos demonstrou que o epítopo reconhecido pelas células T CD4+ corresponde à região formada pelos aminoácidos 9-23 da cadeia beta da insulina. Este epítopo é também encontrado em pacientes com DMT1 de início recente e indivíduos pré-diabéticos com alto risco (43).

Os IAA são mais comuns nas crianças com DMT1 (50-70%) do que nos adultos (39,41). Nos diabéticos com LADA, os IAA são detetados em apenas 15-20% dos casos, uma vez que, são mais frequentes em indivíduos com rápida destruição das células beta (41).

Quando é administrada insulina exógena por mais de 10-14 dias é de realçar que a determinação dos IAA deixa de ser válida porque esta insulina pode também desencadear a produção de anticorpos, que não se conseguem distinguir dos IAA (39,41).

3.3.1.3. Anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico

A identificação da descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) como autoantígeno da DMT1 foi em 1982 (44). Esta enzima catalisa a conversão do glutamato no neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) (6,39,41). A enzima GAD está localizada no pâncreas, no cérebro, no estômago e na tiroide na forma de dois isómeros: GAD-65 (65 KDa) e GAD-67 (67 KDa) (6,39,41,44). Estas enzimas, GAD-65 e GAD-67, são codificadas por dois genes diferentes localizados nos cromossomas 10 e 2, respetivamente (41,44). A maioria da GAD-65 é alterada num processo que envolve a modificação de lípidos dentro do domínio N-terminal, levando a que a molécula fique ancorada dentro das microvesículas secretoras (44). Assim, a GAD-65 é o antígeno-alvo dos anticorpos da DMT1, sendo que anticorpos contra a GAD-67 são encontrados apenas em 15-25% dos pacientes (6,41).

Os GADA são detetados em 70-80% dos pacientes com DMT1 antes das manifestações clínicas da doença, continuando positivos por um longo período (6,39). Por esta razão, a avaliação dos GADA é o teste preferido quando o diagnóstico de LADA é solicitado em indivíduos com diabetes de longa duração (39). No estudo *Action LADA*, o GADA foi identificado em 90% dos indivíduos com autoimunidade pancreática, sendo que 68,6% destes foram positivos apenas para GADA (15,45).

Características do GADA-65 podem facilitar o diagnóstico e a estimativa do risco de progressão para DMT1, uma vez que estes têm alta afinidade para os aminoácidos do meio da cadeia polipeptídica (aminoácidos 235-444) e para o domínio C-terminal (aminoácidos 445-585) e baixa afinidade para o domínio N-terminal (aminoácidos 1-95) da GAD-65 (46). Achenbach et al. constataram que indivíduos com GADA-65 bloqueado no domínio N-terminal (aminoácidos

95-585) eram mais magros, diagnosticados mais cedo, tinham mais anticorpos associados e maior risco de iniciar insulina nos 5 anos seguintes, quando comparados com indivíduos com GADA-65 com o comprimento total, geralmente mais velhos, mais obesos e com um fenótipo semelhante à DMT2. Deste modo, o rastreio para o GADA-65 bloqueado N-terminalmente relaciona-se mais com o fenótipo clínico da DMT1 e prediz terapia com insulina (46).

3.3.1.4. Anticorpos antiproteína tirosina fosfatase-2

A proteína transmembranar IA-2 contém 979 aminoácidos e está localizada no cromossoma 7q36. Pertence ao grupo das proteínas tirosina fosfatase e está presente principalmente nas células neuroendócrinas, nomeadamente nos ilhéus de Langerhans e no sistema nervoso central (44).

Os IA-2A são detetados em 50-75% dos pacientes com DMT1 e em 2,5% da população geral (6,32,39,44). Os IA-2A apresentam uma sensibilidade muito baixa de diagnóstico de LADA, mas a sua presença é identificada em sujeitos que progridem quase invariavelmente para dependência de insulina dentro de um curto período de tempo (41).

Uma nova proteína com elevado grau de homologia com a IA-2 foi identificada, a IA-2beta, encontrada predominantemente em células beta. Há cerca de 80% de sequências de aminoácidos idênticas entre a IA-2 e a IA-2beta mas os autoanticorpos são predominantemente contra a IA-2 (41,44). Assim, este marcador imunológico oferece pequenas vantagens para o diagnóstico de DMT1, uma vez que, mais de 95% dos pacientes com anticorpos IA-2beta positivos também têm IA-2A (44).

3.3.1.5. Anticorpos anti-ZnT8

O ZnT8 é uma proteína transmembranar com 369 aminoácidos, localizada nos grânulos secretores de insulina, que concentra o zinco nas vesículas para maturação e armazenamento da insulina (39). Pertence à família do gene SLC30A8, localizado no cromossoma 8q24.11 (6,39).

Descrito pela primeira vez em 2007, o ZnT8A é o mais recente autoanticorpo descoberto (36,39). A sua prevalência é maior na DMT1 do que na LADA (36). Estes anticorpos são encontrados em 60-80% dos pacientes com DMT1 de início recente e em 25% dos pacientes com LADA (6,32,39,47). Os níveis de ZnT8A diminuem rapidamente com o tempo e estão associados com a presença de IA-2A (6,39).

Garnier et al. demonstraram que, de todos os pacientes com ZnT8A positivos, um quarto possuía apenas estes autoanticorpos positivos. Consequentemente, quando adicionados à pesquisa dos autoanticorpos da diabetes, a sensibilidade do diagnóstico para a DMT1 aumenta (47).

3.3.1.6. Anticorpos antiglima 38 ou antitetraspanina-7

Em 19-38% dos pacientes com DMT1, sobretudo em crianças, foram detetados autoanticorpos contra um sexto antigénio importante: uma proteína de membrana de 38 KDa (glima). A proteína glima é hidrofóbica e fortemente N-glicosilada, expressa em células pancreáticas e neuronais. McLaughlin et al. identificaram a tetraspanina-7 como a molécula com as características esperadas da glima (40).

A inclusão dos anticorpos anti-tetraspanina-7 na avaliação da autoimunidade da DMT1 pode fornecer uma descrição mais completa das principais respostas autoimunes que se desenvolvem nestes pacientes (40).

3.3.2. Fatores genéticos

A concordância da DMT1 em gémeos monozigóticos é cerca de 40-60%, diferindo acentuadamente da dos dizigóticos (5%) (2,12,32,37). O risco de um familiar de primeiro grau desenvolver DMT1 é cerca de 6% (32).

Há vários genes envolvidos na DMT1, alguns deles também relacionados com outras doenças autoimunes (tabela 2).

Tabela 2. Genes de suscetibilidade da DMT1 associados a autoimunidade endócrina (adaptada) (12). (CLEC16A - Domínio de Lectina Tipo C 16A, ERBB3 -membro dos recetores tirosina quinases do fator de crescimento epidermal, IFIH1 - *Interferon induced with helicase C domain 1*)

	Gene	Cromossoma	Função
Provada suscetibilidade	MHC (HLA II)	6	Apresentação de antigénios
	CTLA-4	2	Suprimir a ativação das células T
	PTPN22	1	Inibir o recetor das células T
	FoxP3	X	Fator de transcrição nas células T reguladoras
Potencial suscetibilidade	CLEC16A	16	Reconhecimento do antigénio
	ERBB3	12	Modulação imune
	IL2R α /CD25	10	Modulação das células T reguladoras
	Tiroglobulina	8	Antigénio das DAIT
	VNTR-INS	11	Alteração da transcrição da insulina
	IFIH1	2	Indução do INF- α /B
	TNF- α	6	Modulação imune
	IL-4 Recetor	5/16	Modulação imune
	Recetor da Vitamina D	12	Modulação imune

O MHC é responsável por cerca de 40-50% do risco genético para a DMT1 (2,5,10,16,30,37,48). Este contém a região do sistema do HLA que se localiza no braço curto do cromossoma 6 (locus 6p21.3), constituindo o principal locus de suscetibilidade para a DMT1 (IDDM1) (10,32,37,48)(32,37).

As moléculas HLA são proteínas da superfície da célula que se ligam a antígenos para os apresentar aos linfócitos T (49,50). São formadas pela classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) e classe II (HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1), cujos genes estão separados pelos genes da classe III que codificam proteínas do sistema complemento (30,37,48,50). Os genes do HLA são os mais polimórficos do genoma humano e o HLA classe II é o que confere maior suscetibilidade para a DMT1 (30,49).

No locus HLA-DR, os alelos DR3 (HLA-DRB1*0301) e DR4 (HLA-DRB1*0401) são os mais frequentes nos diabéticos. Cerca de 30-40% desses pacientes, sobretudo crianças, são heterozigotos HLA-DR3/DR4, apresentando o maior risco para a doença, seguido pela homozigose para DR4 e depois para DR3 (16,37,49).

Entre 30-50% dos indivíduos com DMT1 têm um genótipo heterozigótico específico englobando os alelos DQ2 (HLA-DQA1*0501-DQB1*0201) ou DQ8 (HLA-DQA1*0301-DQB1*0302) que se associam com os alelos DR3 e DR4 (10,12,49). Estas combinações de alelos de HLA são encontradas com elevada frequência, conhecidas por desequilíbrio de ligação (12,37,49).

Todavia, estudos demonstram que a expressão do HLA-DR2 (HLA-DRB1*1501) está diminuída nos indivíduos com DMT1 (12). De facto, alguns alelos conferem proteção contra a DMT1, particularmente o alelo DQ6 (HLA-DQA1*0102-DQB1*0602) em combinação com o alelo DR2 (10,37,49).

Polimorfismos no gene A relacionado ao MHC classe I (MICA), localizado na região do HLA classe III, estão associados com a DMT1, particularmente o alelo 5 e o alelo 5.1 (8,16,49,50). O gene do TNF- α , localizado igualmente no HLA classe III, está também associado com a DMT1 (49,50).

O segundo locus mais importante de suscetibilidade para a DMT1 (IDDM2) é o gene da insulina (INS), localizado no cromossoma 11p15, contribuindo com 10% da suscetibilidade genética para a DMT1 (12,30,32,37,51). O número variável de repetições em tandem (VNTR) no promotor do INS está relacionado com a progressão da DMT1 (32,50,51). O INS-VNTR pode regular a expressão de insulina dentro do timo, sendo que quanto maior o número de repetições, menor o risco de desenvolver DMT1 pois a seleção de células T reativas específicas para péptidos da insulina é influenciada negativamente, desenvolvendo tolerância aos mesmos (30,32,37,50,51).

No cromossoma 2q33 no locus IDDM12 está localizado o gene CTLA-4 (antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos) (32,37,49). O polimorfismo de transição de uma guanina para adenina na posição 49 está fortemente associado com DMT1 e DAIT (37,52).

O gene da proteína tirosina fosfatase não-recetor 22 (PTPN22), localizado no cromossoma 1p13 (37,49), codifica uma proteína tirosina fosfatase dos linfócitos que inibe a ativação de células T (30,32,37,49). Um polimorfismo específico, que altera a arginina para triptofano no nucleótido 1858 do codão 620, favorece a ativação do sistema imunitário e está associado a DMT1, DAIT, Artrite Reumatóide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e menos acentuadamente à DC (8,37,50).

As células T reguladoras, que expressam o fator de transcrição nuclear FoxP3 (*forkhead box P3*), estão envolvidas na manutenção da tolerância imunológica periférica (34,50). Um polimorfismo no gene FoxP3, conduz a um distúrbio inflamatório autoimune grave que afeta vários órgãos conhecido por IPEX (disfunção imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao cromossoma X). Uma das suas manifestações autoimunes é o início precoce da DMT1 (34,37).

Além dos descritos acima, no *Type 1 Diabetes Genetics Consortium*, mais 27 novos locus distintos (IL10, IL19, IL20, GLIS3, CD69 e IL27) foram associados com o risco de desenvolver DMT1 (30).

Relativamente à LADA, estudos sugerem que este tipo de diabetes apresenta um menor componente genético do que a DMT1. Em particular, o HLA-DRB1*0401-DQB1*0302 e HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 diminuem a sua frequência com o aumento da idade de início da doença, sendo menos frequentes na LADA (16,24). Apesar disso, os alelos HLA de alto risco para a DMT1 foram mais prevalentes em pacientes com LADA do que na população saudável controlo (17).

Comparando com indivíduos saudáveis, polimorfismos no INS-VNTR foram mais frequentes nos pacientes com LADA. Os alelos mais curtos foram os mais frequentemente encontrados nestes pacientes (17).

Outros estudos referem que a frequência de polimorfismos no fator 7 de transcrição *like 2* (TC-F7L2) e no fator nuclear do hepatócito 1-alfa (HNF1A) está aumentada em pacientes com LADA ou com DMT2 (16,23,24).

Estes resultados indicam que pacientes com LADA podem partilhar fatores genéticos com a DMT1 e a DMT2, os quais suportam o conceito que a LADA é uma sobreposição dos dois maiores tipos de diabetes (15,16,23,28).

Fatores genéticos também suportam a existência de dois subgrupos distintos na LADA: polimorfismos no gene PTPN22 estão associados a elevadas concentrações de GADA (LADA tipo 1) e o alelo TCF7L2 está associado a baixas concentrações de GADA (LADA tipo 2) (15). Andersen et al. demonstraram que outros polimorfismos nos genes da DMT2 estão associados com a LADA: mutações nos genes KCNQ1, HHEX e MTNR1B apresentaram associação com a LADA tipo 2 e, pelo contrário, mutações nos genes KLHDC5, TP53INP1, CDKA1 e PROX1 mostraram uma associação mais forte com a LADA tipo 1 (53).

Os dados referidos sugerem uma suscetibilidade genética contínua na diabetes autoimune, apresentando um efeito mais pronunciado na DMT1 do que na LADA (23).

3.3.3. Fatores ambientais

Várias observações sugerem que os fatores ambientais têm um papel importante no desenvolvimento da DMT1, nomeadamente:

- A taxa de concordância em gémeos homozigóticos para o desenvolvimento de DMT1 é bastante inferior a 100%, apesar de eles partilharem a mesma suscetibilidade genética (27);
- Indivíduos que migram de zonas de baixa incidência da DMT1 para zonas de alta incidência, têm desenvolvido alto risco para desenvolverem DMT1, dentro de uma única geração (27);
- A taxa de incidência da DMT1 nas crianças está a aumentar muito rapidamente para poder ser explicado por alterações nos genes da população (27).

Duas hipóteses explicam o crescente aumento da taxa de incidência da DMT1 devido a agentes ambientais. A primeira envolve um agente infeccioso viral que aumenta na população e causa mais processos infecciosos, desenvolvendo uma infeção viral crónica atípica das células beta, que conduz a inflamação crónica e ao desenvolvimento de autoimunidade (3,32,51). O aparecimento da DMT1 em surtos epidémicos e durante os meses de inverno sugere que alguns vírus, como o rotavírus e o enterovírus (Coxsackie B), podem aumentar o risco de desenvolver esta doença. Também o vírus responsável pela infeção congénita da rubéola está associado a DMT1, mas como as manifestações clínicas aparecem após um longo processo imunológico, é difícil identificar uma relação causal entre esses agentes infecciosos e a doença (32,51).

A segunda hipótese, denominada “hipótese da higiene”, sugere que fatores ambientais podem inibir o desenvolvimento da autoimunidade. O ambiente é cada vez mais limpo para as crianças, o que conduz a mecanismos imuno-reguladores defeituosos que resultam num padrão de resposta mediado por linfócitos Th2 (como na asma) ou mediado por linfócitos Th1 (como na DMT1) (32,51). De acordo com esta teoria, estudos têm demonstrado que um estatuto socioeconómico mais elevado está associado com uma maior prevalência da diabetes autoimune (7,33).

O desenvolvimento da DMT1 é também favorecido por outros agentes ambientais, tais como, a alimentação precoce com leite de vaca, a introdução precoce de cereais (<3 meses), a microbiota intestinal, baixos níveis de vitamina D, baixos níveis de ácidos gordos ómega-3 e a exposição pré-natal a poluentes organoclorados (7,10,32,51). Estudos sugerem ainda que um elevado peso ao nascer está associado a um ligeiro risco de DMT1, possivelmente reflexo das hiperglicemias maternas, e um baixo peso ao nascer contribui para um risco aumentado de

LADA e de DMT2, devido a uma má nutrição intrauterina que provoca resistência à insulina e/ou desenvolvimento reduzido das células beta (33).

Dada a natureza híbrida da LADA, fatores de estilo de vida associados à DMT2 como o tabaco, o consumo de bebidas açucaradas, o excesso de peso e a inatividade física podem contribuir para um aumento da resistência à insulina na presença de processos autoimunes subjacentes o que promove o desenvolvimento da LADA, acelerando a morte das células beta. Alguns alimentos podem também influenciar o processo autoimune na LADA, por exemplo, a alta ingestão de ácidos gordos ómega-3 está associado com um risco reduzido de LADA, enquanto o elevado consumo de café parece aumentar o risco desta doença (33).

3.4. Apresentação clínica

Os pacientes com DMT1 apresentam sintomas de poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e, cerca de um terço, apresenta cetoacidose, a qual resulta da deficiência de insulina, combinada com excesso de hormonas contrarreguladoras (2,3).

A DMT1 surge, normalmente, antes dos 30 anos e os pacientes são magros, com necessidade de insulina desde o início e propensão aumentada para desenvolver cetoacidose e doenças autoimunes (2). No entanto, importa realçar que 30% dos casos de DMT1 são diagnosticados depois dos 30 anos de idade (21).

O aumento da obesidade nas últimas décadas fez crescer o número de jovens com DMT2. Contudo, também existem pacientes com DMT1 obesos, pelo que surgem dificuldades na sua distinção aquando do diagnóstico. Como os tratamentos para a DMT1 e DMT2 são diferentes, é necessário que o diagnóstico seja efetuado corretamente, aconselhando-se a avaliação dos autoanticorpos e a medição dos níveis do peptídeo-C (5,27).

O início da diabetes autoimune pode ser mais variável em adultos, que podem não apresentar os sintomas clássicos observados na DMT1 (3). Frequentemente, os pacientes com LADA têm menos de 50 anos quando são diagnosticados, são mais magros do que os pacientes com DMT2, necessitam de tratamento com insulina dentro de 5 anos e apresentam história pessoal ou familiar de outras doenças autoimunes (2).

Nos indivíduos com diabetes podem surgir complicações, nomeadamente microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença coronária e doença arterial periférica) sendo que em alguns casos são a primeira manifestação que levam ao diagnóstico da diabetes (1,3).

4. Síndromes Poliglandulares

Autoimunes

A ocorrência simultânea de DMT1 e de outra doença autoimune pode ser classificado como um SPA, um grupo raro e heterogêneo de doenças definidas como distúrbios funcionais em, pelo menos, duas glândulas endócrinas e, possivelmente, noutros órgãos. A primeira classificação destas síndromes foi proposta por Neufeld e Blizzard em 1980 e, atualmente, existem 4 tipos (10).

A SPA tipo I, ou Síndrome de Whitaker, herdada de forma autossômica recessiva ligada a uma mutação no gene regulador autoimune (AIRE) no cromossoma 21q22.3 (2,10,37,54-56). As condições mais frequentemente associadas são a DA, o hipoparatiroidismo e a candidíase mucocutânea (2,10,37,54-57). A DMT1 foi encontrada em 12-33% dos pacientes com SPA tipo I (37,55).

A SPA tipo II, ou Síndrome de Schmidt, é a síndrome mais comum, incluindo 41% das possíveis combinações com componente endócrina (55). Inclui DA, doença de Graves (DG), hipotireoidismo primário, hipogonadismo primário, hipopituitarismo, deficiência de IgA, DMT1, doença de Parkinson, miastenia gravis, DC, vitiligo, serosite, síndrome *stiff-man*, alopecia, AP e tireoidite autoimune (2,10,54,57). Está normalmente associada com alelos da classe II do HLA, particularmente DQ2 e DQ8 (6,54). A DMT1 foi encontrada em 60% destes pacientes (10).

A SPA tipo III envolve as mesmas doenças endócrinas autoimunes que a SPA tipo II, mas sem a insuficiência adrenal. Há 3 tipos: tireoidite autoimune com DMT1, tireoidite autoimune com AP e tireoidite autoimune com vitiligo e/ou alopecia e/ou outra doença autoimune (DC, hipogonadismo, miastenia gravis, sarcoidose, AR e síndrome de Sjogren) (6,10). À semelhança da SPA tipo II, também está associada com alelos da classe II do HLA. A DMT1 foi encontrada em 14,5% destes pacientes (10).

Quando as poliendocrinopatias não podem ser englobadas em nenhum dos tipos de SPA acima descritos, surge a SPA tipo IV, um grupo mais heterogêneo e menos bem definido (10,55).

5. Doenças autoimunes associadas

As doenças autoimunes surgem quando o nosso sistema imunitário não distingue o que pertence ao organismo e o que lhe é estranho, o que leva a um comprometimento da tolerância aos próprios antígenos (58).

A maioria destas doenças não é monogénica, apresentando múltiplos genes envolvidos na sua etiologia. A taxa de concordância de doenças autoimunes em gémeos monozigóticos varia de 12-67%, sugerindo que fatores ambientais e mecanismos epigenéticos também estão envolvidos (58).

Nos pacientes com DM autoimune, o processo que ocorre nas células pancreáticas pode afetar outros órgãos, aumentando o risco para desenvolver outras doenças como DAIT, DC, gastrite autoimune, AP, DA e vitiligo (6,8-10,59). Este processo pode ser explicado pela partilha de fatores genéticos, pelos defeitos na imunorregulação e pela baixa tolerância aos autoantígenos (9).

5.1. Doenças autoimunes da tiroide

As DAIT são a patologia autoimune mais comum nos pacientes com DMT1, sendo caracterizadas pela produção de autoanticorpos contra proteínas específicas da tiroide, como a tiroglobulina, a peroxidase tiroideia e o recetor da hormona estimulante da tiroide (TSH) (6,10).

A sua incidência é 2-4 vezes maior na DMT1 do que na população geral e podem apresentar-se clinicamente como tiroidite autoimune, sendo a forma clínica mais comum a Tiroidite de Hashimoto (TH), e como DG (6,10).

A TH causa hipotiroidismo, isto é, diminuição dos níveis de tiroxina (T4) e de tri-iodotironina (T3) e aumento dos níveis de TSH, acompanhado de anticorpos antiperoxidase tiroideia (ATPO) positivos (57,59). O hipotiroidismo expresso clinicamente surge em 4-18% dos pacientes com DMT1 e em apenas 5-10% da população geral (8,10,59). Achados clínicos de hipotiroidismo incluem um bócio não doloroso, diminuição linear do crescimento, fadiga, intolerância ao frio, bradicardia e ganho de peso (2,57,60).

O processo autoimune reduz gradualmente a função da tiroide, existindo uma fase de compensação quando os níveis das hormonas tiroideias são mantidos por elevação da TSH, o chamado hipotiroidismo subclínico, que é diagnosticado em 40-55% dos pacientes com DMT1 (2,8,10). Ocasionalmente, a TH também apresenta uma fase de hipertiroidismo transitório com baixa absorção de iodo radioativo devido à liberação de T4 e T3 na circulação (57).

A DG é caracterizada por hipertiroidismo, resultante da diminuição da TSH e T4 e/ou T3 normais ou aumentadas, com anticorpos positivos antirrecetor da TSH (TRAb) (59). É mais comum em mulheres, entre os 20-40 anos de idade, e apresenta-se com bócio, tirotóxicose, doença ocular e dermatopatia tiroideia (57,61). O hipertiroidismo também é caracterizado por perda de peso, aumento do apetite, palpitações, taquicardia, tremores, hiperatividade com dificuldade de concentração e intolerância ao calor (2,57,60). A prevalência de hipertiroidismo, quer na DG ou na fase de hipertiroidismo da TH, é muito menos comum que o hipotiroidismo (0,5-7%) (6,8,10,60).

Estudos revelaram que a idade média de diagnóstico de DMT1 foi superior em pacientes com hipertiroidismo, o que pode indicar que a DG está associada com DMT1 de início tardio (59).

A prevalência de autoanticorpos antitiroideus na população pediátrica varia entre 2,9-4,6%, enquanto nas crianças e jovens com DMT1 varia entre 12,1-23,4% (6,10). Nos adultos, são encontrados em 6,6-14% da população geral e em 20-40% dos adultos com DMT1 (6,8,59). Aquando do diagnóstico de DMT1, estes anticorpos são detetados em apenas 17-25% dos pacientes pois, na maioria dos casos, eles surgem 2,5 a 3 anos após o diagnóstico (6,10).

Num estudo com pacientes com DMT2 e LADA, os autores concluíram que a proporção de pacientes com ATPO no grupo LADA (22,1%) difere significativamente ($p=0,04$) da proporção de pacientes com ATPO no grupo DMT2 (9,4%) (62). Zampetti et al. concluíram ainda que pacientes com LADA com elevada concentração de GADA apresentam uma prevalência mais elevada de ATPO do que pacientes com baixa concentração ($p\leq 0,04$) (63).

Os genes de suscetibilidade para as DAIT podem ser divididos em dois grandes grupos: os genes de modulação imune (como CD40, CTLA-4 e PTPN22) e os genes específicos da tiroide (como o gene da tiroglobulina ou do recetor da TSH) (61).

Na DMT1, os haplótipos HLA DQA1*0301, DQB1*0301 e DQB1*0201 estão associados com hipertiroidismo, enquanto o haplótipo HLA DQA1*0501 está associado com hipotiroidismo. A presença do haplótipo DQB1*05 parece proteger contra o desenvolvimento de DAIT (6,10).

A presença de anticorpos antitiroideus está mais associada com o sexo feminino. Os androgénios parecem ter um papel protetor contra a progressão da autoimunidade, enquanto os estrogénios podem acelerar a progressão destas doenças por meio dos linfócitos Th2, segundo estudos em modelos animais (10,64).

A autoimunidade tiroideia na DMT1 aumenta também com a idade, duração da diabetes e persistência do GADA. Na tiroide, o GABA está localizado nas células foliculares e está envolvido na regulação da secreção das hormonas tiroideias. Provavelmente, com o tempo, a resposta autoimune dos GADA expande-se e afeta, não só as células beta, mas também as da tiroide (10).

De acordo com as recomendações da ADA e da Sociedade Internacional para Crianças e Adolescentes Diabéticos (ISPAD), a avaliação da função tiroideia e dos autoanticorpos na DMT1 deve ser feita na altura do diagnóstico com a medição da TSH e ATPO. Se os resultados forem normais, os exames devem ser repetidos a cada 2 anos ou mais frequentemente se ocorrerem sintomas de DAIT (6,8,10,36,60).

O tratamento do hipotireoidismo consiste na administração crónica de levotiroxina, ajustada aos níveis de TSH e até à normalização da mesma (2). Os efeitos fisiológicos das hormonas tiroideias incluem um aumento da absorção intestinal de glicose, glicogenólise e o catabolismo da insulina no fígado. Estes mecanismos conduzem a um efeito hiperglicémico. Quando os níveis destas hormonas diminuem pode aumentar o risco de hipoglicémias (10).

O hipertireoidismo é tratado pela redução da síntese das hormonas tiroideias com fármacos (propiltiouracilo e tiamazol) ou reduzindo a quantidade de tecido da tiroide com iodo radioativo ou tiroidectomia (2,61). Em crianças, é de notar que o propiltiouracilo não é recomendado devido ao risco aumentado de insuficiência hepática (60).

5.2. Doença celíaca

A DC é uma doença intestinal crónica causada por uma reação imunomediada pelas células T ao glúten. É caracterizada por inflamação intestinal, atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Ocorre em indivíduos geneticamente predispostos com a produção de autoanticorpos, nomeadamente, antireticulina, antiendomísio (EMA), anti gliadina e antitecido da transglutaminase (AtTG) (65). Os haplótipos HLA-DQ2 e DQ8 são um requisito genético para a ocorrência de DC, sendo também comuns na DMT1 (4,6,10,65-67).

As manifestações clínicas incluem má absorção de nutrientes e vitaminas, dor abdominal, inchaço, hipoglicemia, anemia, atrasos no crescimento, baixo peso, anormalidades na mineralização óssea, hipocalcemia com deficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo compensatório. As mulheres também podem apresentar infertilidade ou abortos recorrentes (8,10,67). Estudos sugerem uma associação entre a DC e o desenvolvimento de doenças malignas como linfomas gastrointestinais (8,67).

O diagnóstico de doença celíaca é baseado na determinação dos anticorpos e confirmado por uma pequena biopsia ao intestino delgado (6,10). Para crianças com sintomas e altas concentrações de AtTG (>10 vezes o valor superior do normal), *guidelines* sugerem que o diagnóstico de DC também pode ser feito, se o nível de IgA EMA for também positivo e o paciente tiver os haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 (60).

A DC é diagnosticada em 0,2-5,5% da população pediátrica, enquanto nas crianças com DMT1 a sua prevalência é de 1-16% (4,6,8,10,67). Estudos indicam que a DC pode estar presente antes do diagnóstico da DMT1, mas em mais de 85% dos casos é diagnosticada 2-5 anos após o

início da DMT1 (4). Crianças com DMT1 podem apresentar uma prevalência 20 vezes maior de DC, sendo diagnosticada mais frequentemente na fase silenciosa ou potencial, anterior ao início dos sintomas (10). A DC silenciosa implica a presença de autoanticorpos positivos e de atrofia vilositária documentada histologicamente e a DC potencial apresenta alelos HLA DQ2/DQ8 e autoanticorpos positivos, mas com biópsia intestinal normal (66).

Kučera et al. registaram uma diferença significativa no aparecimento de anticorpos IgG antigliadina em pacientes com LADA (19,1%), quando comparado com pacientes com DMT2 (3,5%) ($p=0,0026$) e de IgA antigliadina em pacientes com LADA (13,2%), em comparação com os pacientes com DMT2 (3,5%) ($p=0,035$) (62).

Estudos recentes demonstraram que DAIT ou DC em jovens com DMT1 estão associados com um perfil lipídico mais aterogénico, nomeadamente com um menor tamanho das partículas do colesterol HDL, o que pode contribuir para maior risco de complicações cardiovasculares (68).

A ADA recomenda a determinação de IgA AtTG ou EMA após o diagnóstico de diabetes, juntamente com a exclusão de deficiência de IgA (10). A ISPAD além de recomendar a determinação de IgA AtTG ou EMA no momento do diagnóstico, aconselha a sua repetição no segundo e quinto ano após o mesmo, quando o paciente é assintomático. O rastreio deve ser mais frequente se o paciente for sintomático ou tiver um familiar de 1º grau com DC (60).

Quando há deficiência de IgA, o rastreio de DC deve ser feito usando testes específicos de anticorpos com IgG (AtTG ou/e EMA IgG). A deficiência de IgA é mais comum em indivíduos com DMT1 e DC e é diagnosticada pela medição da IgA total (60).

Uma dieta isenta de glúten continua a ser o pilar do tratamento (65). Esta dieta tem um papel controverso no controlo dos diabéticos pois, por um lado, pode levar a melhorias clínicas e, por outro lado, pode conduzir a um aumento do peso e IMC como consequência do consumo de grandes quantidades de ácidos gordos saturados na comida com um alto índice glicémico e baixa quantidade de proteínas e fibras, o que danifica o controlo metabólico e aumenta o risco de complicações (10).

5.3. Gastrite autoimune e anemia perniciosa

A gastrite autoimune é caracterizada pela inflamação crónica, atrofia gradual das glândulas e perda das células parietais, normalmente, no corpo e fundo gástrico, devido aos anticorpos anticélulas parietais (APCA), o que resulta em hipo ou acloridia, hipergastrinemia e baixa concentração de pepsinogénio I. A hipergastrinémia crónica induz hiperplasia na mucosa parietal das células enterocromafílicas, a qual pode causar displasia e tumores carcinoides gástricos (2,6,10,57).

Com a progressão da gastrite, ocorre também deficiência de vitamina B12 e anemia megaloblástica, conhecida por AP, porque o déficit de células parietais conduz a um déficit de fator intrínseco, essencial para a absorção da vitamina B12 (2,57).

Os APCA são detetados em 5-34% dos pacientes com DMT1, enquanto a AP é muito mais rara (0,5-0,6%) (41). Os APCA tornam-se positivos com o avançar da diabetes (9). A sua prevalência em adultos diabéticos é de 3-30% e em crianças diabéticas é de 5,3-7,5% (6,10).

Os APCA estão associados com a presença de anticorpos antitiroideos (autoimunidade tirogástrica) e GADA em pacientes com DMT1, uma vez que o pâncreas, a tiroide e o estômago contêm o mesmo antigénio, a enzima GAD-65 (9,10). Inicialmente, as células T respondem ao autoantigénio GAD no pâncreas, iniciando depois a destruição de outros tecidos neuroendócrinos que apresentam as mesmas enzimas (10).

Os anticorpos antifator intrínseco são mais específicos que os APCA e a são observados em 40% dos pacientes com AP (2).

O haplótipo HLA DQA1*0501-DQB1*0301 na DMT1 aumenta o risco de gastrite autoimune, sendo o mais encontrado em pacientes com APCA positivos (9,10).

A ISPAD recomenda que o médico esteja consciente da presença de APCA em pacientes com DMT1 em simultâneo com anemia ou sintomas gastrointestinais, mas o rastreio por rotina não é recomendado (60). Outros autores defendem que nas crianças com DMT1, os níveis de APCA devem ser determinados aquando do diagnóstico e, se negativos, a análise deve ser repetida a cada 3 anos; se positivos, deve-se realizar a determinação anual da morfologia sanguínea, ferritina, vitamina B12 e níveis de gastrina pois, geralmente, a gastrite é assintomática. Em pacientes com elevada concentração de APCA e hipergastrinemia, a endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias deve ser realizada (10).

O tratamento da gastrite é dirigido às suas consequências, e não à inflamação subjacente, enquanto a AP é tratada com vitamina B12 parenteral (2).

5.4. Doença de Addison

A DA é uma insuficiência suprarrenal primária causada frequentemente por adrenalite autoimune, sendo que 60-70% dos casos fazem parte das SPA (2,10). A presença de autoanticorpos contra o córtex adrenal (ACA) é caraterístico da DA, sobretudo contra o principal antigénio, a enzima 21-hidroxilase microssomal do citocromo P450 (10).

A DA é caraterizada pela ocorrência de fraqueza, perda de peso, vômitos, diarreia, *salt-craving*, hiperpigmentação da pele, hipoglicemia, hiponatremia, hipercaliemia e acidose metabólica ligeira (2,57,60). Os episódios de hipoglicemia resultam da deficiência de

glicocorticóides que conduz a um aumento da sensibilidade à insulina para os tecidos, aumento da glicólise e diminuição da gliconeogénese e glicogénese (10).

A DA é diagnosticada com baixo cortisol de manhã ($<5\mu\text{g/dL}$) ou com uma resposta inadequada ao teste de estimulação com a hormona corticotrópica adrenal (ACTH) ($<18\mu\text{g/dL}$), com elevada ACTH e ACA positivos (8,57,60).

A incidência de ACA nos adultos com DMT1 é de 0-4% e 70% dos pacientes com DMT1 e ACA positivos apresentam também DAIT (8,10). No *NIRAD study 6*, 3,4% dos 236 pacientes com LADA com GADA positivos tinham autoanticorpos anti-21-hidroxilase (63).

A DMT1 e a DA também partilham fatores genéticos, como os haplótipos DR4-DQ8 e DR3-DQ2 e a presença da homozigose para o polimorfismo 5.1 do gene MICA (10,48,60).

A determinação dos ACA não é recomendada por rotina, podendo ser feita aos 18 anos apenas quando os pacientes apresentam sintomas de insuficiência adrenal ou a cada 5 anos quando esta doença afeta familiares de primeiro grau (10). A ISPAD apenas realça a importância do médico estar alerta a sintomas e sinais de insuficiência adrenal (60).

Os pacientes com autoanticorpos positivos devem ser seguidos para insuficiência adrenal com o teste da estimulação de ACTH (8).

O tratamento consiste na reposição de glicocorticóides e mineralocorticóides, e depois da adolescência, de androgénios (2,10). É de salientar que os glicocorticóides, quando em excesso no organismo, têm uma ação diabetogénica, que ocorre pelos seguintes mecanismos: aumento da gliconeogénese hepática, diminuição da captação periférica de glicose, diminuição da sensibilidade à insulina e oposição ao seu efeito, inibição da secreção de insulina pelas células beta e favorecimento do aumento de ácidos gordos livres com a consequente lipotoxicidade a afetar negativamente a função da célula beta. Como resultado, os glicocorticóides podem agravar o controlo metabólico dos diabéticos (69).

5.5. Vitiligo

O vitiligo é uma doença caracterizada pela perda de melanócitos da epiderme, que conduz ao aparecimento de áreas delimitadas de descoloração na pele (10). Frequentemente ocorre com outras doenças autoimunes e os anticorpos antimelanócitos estão presentes em muitos pacientes (6,10).

A SPA tipo 2 surge muitas vezes com o desenvolvimento de vitiligo (10). A prevalência na população geral é de 0,5-1%, enquanto em pacientes com DMT1 é 10-20 vezes mais frequente (6,10).

A suscetibilidade genética comum entre a DMT1 e o vitiligo está relacionada com a deficiência do gene ATXN2 que conduz a uma predisposição para doença do metabolismo dos lípidos e da glicose (6,10).

Os principais tratamentos usados incluem corticosteróides tópicos, inibidores da calcineurina, fotoquimioterapia, fototerapia e técnicas cirúrgicas mas, infelizmente, ainda nenhum tratamento é efetivo para o vitiligo (10). A medição dos níveis de 25-dihidroxitamina D e a sua suplementação devem ser consideradas, uma vez que a deficiência de vitamina D é comum em pacientes com vitiligo (60).

5.6. Outras doenças autoimunes

Além das patologias já referidas, outras doenças autoimunes como artrite idiopática juvenil (AIJ), síndrome de Sjogren, psoríase e sarcoidose podem ser encontradas na DMT1 (6,10).

A AIJ é a doença autoimune não específica de um órgão mais comum nas crianças, sendo que a diabetes surge mais cedo em crianças com AIJ (em média, aos 7,2 anos), quando comparado com crianças sem artrite (8,3 anos). A AIJ e a DMT1 partilham fatores genéticos, nomeadamente mutações no gene PTPN22. O tratamento da AIJ com corticosteróides pode aumentar as necessidades de insulina (10). Pacientes com AIJ e DMT1 que apresentavam menor necessidade de insulina foram tratados com biológicos mais frequentemente do que pacientes com AIJ e DMT1 que apresentavam maior necessidade de insulina. O efeito imunomodulador destes medicamentos provou melhorar os resultados da DMT1 (70).

Um estudo demonstrou que a prevalência de doença inflamatória intestinal na DMT1 aumentou seis vezes em comparação com a população controlo (71). A Colite ulcerosa (CU) é uma doença inflamatória que envolve a mucosa do colon superficialmente de forma contínua, começando no reto e estendendo-se proximalmente. Pacientes com CU apresentam uma resposta aumentada das células Th2. Os anticorpos antineutrófilos citoplasmáticos perinucleares são positivos em mais de 70% dos pacientes com CU (57).

As doenças do tecido conjuntivo como LES e AR são incomuns quando associadas com a DMT1 (8).

O gene CTSL2 mostrou estar associado à DMT1 e ao aparecimento precoce de miastenia gravis (8).

Casos de hepatite autoimune (HAI) e DMT1 também têm sido reportados (72). A sua incidência é 3-4 vezes superior no sexo feminino. A maioria dos doentes com HAI não apresenta sintomas, apenas 40% dos casos apresentam hepatite aguda e podem desenvolver falência hepática aguda (56). A HAI tipo 1 é caracterizada pela presença de autoanticorpos antinucleares

(ANA) ou antimúsculo liso (ASMA) positivos. A HAI tipo 2, menos comum, surge com autoanticorpos anti-LKM1 positivos e ausência de ANA ou ASMA (57). Quando não tratada, pode evoluir para cirrose mas, a maioria dos pacientes mostra uma boa resposta a terapias imunossupressoras, como os corticosteróides (72).

Embora não completamente esclarecido, há evidência que a presença de GADA na diabetes pode estar associada a um desenvolvimento de diversas doenças neurológicas pois o GADA diminui a conversão do ácido glutâmico no neurotransmissor inibitório GABA, o que resulta num aumento da excitabilidade do sistema nervoso central (6).

6. Casos clínicos de DMT1 e LADA

Na presente análise, realizada com autorização do Conselho de Administração e da Comissão de Ética da Unidade de Saúde Local da Guarda (anexo 1), foi consultada a base de dados do serviço de Medicina Interna e Pediatria do HSM, entre maio de 2018 a abril de 2019. Foram selecionados 105 pacientes (86 adultos e 22 crianças/jovens). Destes foram recolhidos os dados clínicos considerados relevantes para o estudo, tais como, sexo, idade, idade de diagnóstico da diabetes, HbA1c (média dos últimos 2 anos), IMC, terapêutica antidiabética, complicações microvasculares, comorbilidades, presença de autoanticorpos, outras doenças autoimunes associadas e terapêutica das mesmas.

A análise estatística consistiu num estudo descritivo dos dados, com recurso ao cálculo de médias e desvios padrões para variáveis quantitativas e proporções para variáveis qualitativas. Foram ainda utilizados os testes de Qui-Quadrado e de Fisher para as variáveis qualitativas e o teste T de Student para as variáveis quantitativas. Neste estudo $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o software estatístico SPSS versão 24.

Todos os pacientes cumpriam os critérios de inclusão: diagnóstico de DMT1 ou LADA. A amostra foi dividida em dois grupos principais: grupo dos pacientes com DMT1 com 74 indivíduos (designado por DMT1) e grupo dos pacientes com LADA com 31 indivíduos (designado por LADA). Para efeitos estatísticos, retiraram-se 7 pacientes que, apesar de apresentarem o enquadramento clínico característico dos pacientes com LADA, tinham os autoanticorpos dos ilhéus negativos. Dado ser um estudo retrospectivo, foi limitado pelos autoanticorpos que são realizados neste hospital e pelos resultados que estavam disponíveis. Assim, a amostra final tem 74 indivíduos com DMT1 e 24 indivíduos com LADA.

A amostra é formada por 58 indivíduos do sexo feminino e 40 do sexo masculino. No grupo DMT1, 55,41% dos pacientes são do sexo feminino e 44,59% do sexo masculino. No grupo LADA, a diferença percentual entre sexos é maior, sendo de 66,67% para o sexo feminino (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por sexo.

	Sexo					
	DMT1		LADA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Feminino	41	55,41	16	66,67	57	58,16
Masculino	33	44,59	8	33,33	41	41,84
Total	74	100	24	100	98	100

A distribuição por classes etárias está representada na tabela 4. Os indivíduos na amostra apresentam idades compreendidas entre os 4 e os 78 anos, com idade média de $36,36 \pm 18,28$ (média \pm desvio padrão) anos. No grupo DMT1, a idade média \pm desvio padrão é de $30,01 \pm 15,50$ anos e no grupo LADA é de $55,92 \pm 10,90$ anos.

Tabela 4 - Distribuição etária dos pacientes.

	Faixa etária			
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
[2, 13[11	14,86	0	0
[13,24[17	22,98	0	0
[24, 35[15	20,27	0	0
[35, 46[18	24,33	6	25,00
[46, 57[9	12,16	8	33,33
[57,68[3	4,05	7	29,17
[68,79]	1	1,35	3	12,5
Total	74	100	24	100

Na tabela 5 apresenta-se a distribuição da idade de diagnóstico da diabetes pelos dois grupos. Pacientes com DMT1 exibem uma idade média ao diagnóstico \pm desvio padrão de $16,46 \pm 9,27$ anos e pacientes com LADA de $40,17 \pm 8,60$ anos. Na amostra total, a idade mínima de diagnóstico é de 2 anos e a máxima é de 58 anos.

Tabela 5 - Distribuição da idade de diagnóstico da diabetes na amostra.

	Idade de diagnóstico da diabetes			
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
[0, 19[44	59,46	0	0
[19,31[22	29,73	2	8,33
[31, 60[8	10,81	22	91,67
Total	74	100	24	100

A média da HbA1c foi considerada como um índice de controlo metabólico dos pacientes, sendo que ambos os grupos, DMT1 e LADA, apresentam valores de média \pm desvio padrão semelhantes ($8,32 \pm 1,68$ e $8,38 \pm 1,38$, respetivamente) (tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos valores de HbA1c dos pacientes.

	HbA1c (%)			
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
Ausência de dados processuais	6	8,11	0	0
<6	2	2,71	0	0
[6, 7[9	12,16	5	20,83
[7, 8[26	35,14	6	25,00
[8, 9[15	20,27	5	20,83
[9, 10[5	6,76	4	16,67
≥ 10	11	14,86	4	16,67
Total	74	100	24	100

Relativamente ao IMC, não foi possível recolher informação em 18 indivíduos da amostra. Nos pacientes em que tal foi possível, a análise foi realizada separando os adultos (≥ 18 anos) e as crianças/jovens.

Nos adultos, o IMC médio \pm desvio padrão é de $25,12 \pm 3,21$ na DMT1 e de $25,61 \pm 3,05$ na LADA (tabela 7), observando-se que a maioria dos pacientes se encontra entre peso normal a excesso de peso.

Tabela 7 - Distribuição do IMC dos pacientes adultos.

	IMC (Kg/m ²)			
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
Ausência de dados processuais	11	21,15	2	8,33
<18,5	0	0	1	4,17
[18,5 ;25,0[22	42,31	6	25,00
[25,0 ;30,0[17	32,69	15	62,50
[30,0 ;35,0]	2	3,85	0	0
Total	52	100	24	100

Nas crianças e jovens, em apenas 17 dos 22 elementos foi possível determinar o valor de IMC. Analisando os valores calculados, observam-se 7 casos com percentil superior a 85 e inferior a 95 (excesso de peso), sendo 5 do sexo feminino e 2 do masculino e observam-se 5 casos com percentil superior a 95 (obesidade), sendo 3 do sexo feminino e 2 do masculino. O valor médio \pm desvio padrão do IMC no sexo feminino é de $21,21 \pm 3,31$ e no sexo masculino é de $20,40 \pm 3,24$ (figura 5).

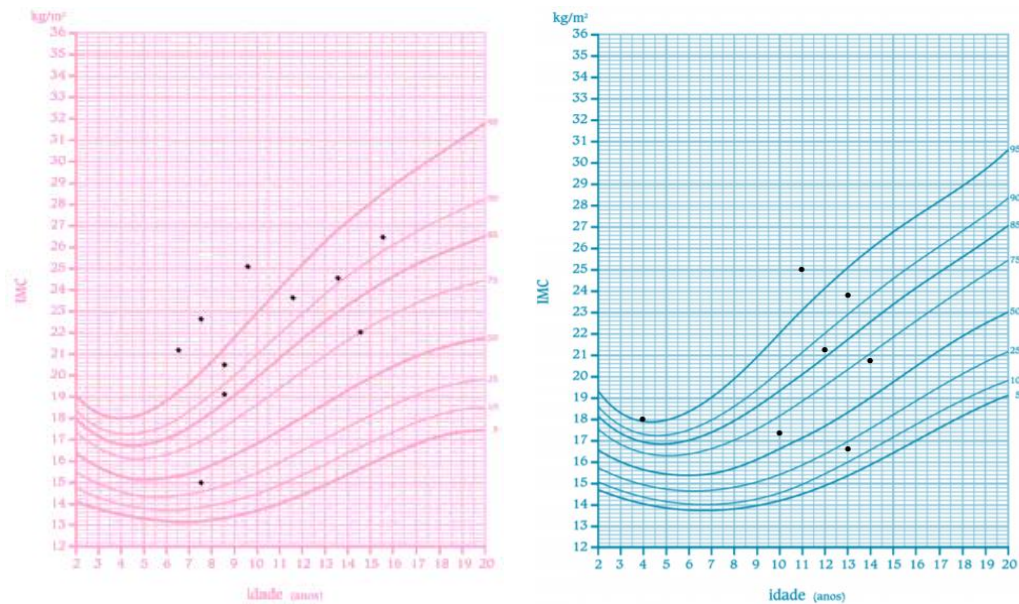


Figura 5 - Distribuição do IMC nas crianças/jovens por sexo (feminino à esquerda e masculino à direita)

Todos os pacientes estão sob tratamento com insulina e apenas 7 fazem antidiabéticos orais (ADO) (tabela 8). Os 7 pacientes que fazem ADO são do grupo LADA. Os ADO utilizados na terapêutica destes doentes são a metformina, a vidagliptina (inibidores da dipeptidilpeptidase-4 - iDPP-4) e a empaglifozina (inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 - iSGLT2) (tabela 8). Nenhum doente estava sob sulfonilureias que são fortemente desencorajadas neste tipo de diabetes, uma vez que esgotam as reservas das células beta (16,23).

Tabela 8 - Terapêutica antidiabética efetuada pelos pacientes.

Terapêutica antidiabética				
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
Só insulinoterapia	74	100	17	70,83
Insulinoterapia + iSGLT2	0	0	1	4,17
Insulinoterapia + iDPP-4 + metformina	0	0	4	16,67
Insulinoterapia + iSGLT2 + iDPP-4 + metformina	0	0	2	8,33
Total	74	100	24	100

Relativamente às complicações microvasculares, a nefropatia, a neuropatia e a retinopatia estão presentes em 10, 5 e 14 indivíduos da amostra, respetivamente (tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das complicações microvasculares na amostra.

Complicações microvasculares				
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
Nefropatia:				
Sim	8	10,81	2	8,33
Não	66	89,19	22	91,67
Neuropatia:				
Sim	4	5,41	1	4,17
Não	70	94,59	23	95,83
Retinopatia:				
Sim	8	10,81	6	25,00
Não	66	89,19	18	75,00

Dos 98 pacientes, a percentagem de pacientes que apresentam dislipidemia é igual à percentagem de pacientes que apresentam hipertensão arterial (21,43%). É de salientar que o grupo DMT1 regista uma menor percentagem de comorbilidades do que o grupo LADA (tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição das comorbilidades na amostra.

Comorbilidades				
	DMT1		LADA	
	n	%	n	%
Dislipidemia				
Sim	11	14,86	10	41,67
Não	63	85,14	14	58,33
Hipertensão arterial				
Sim	9	12,16	12	50,00
Não	65	87,84	12	50,00

Na amostra foram encontradas outras doenças autoimunes em 24,32% dos pacientes com DMT1 e em 41,67% dos pacientes com LADA. As outras doenças autoimunes encontradas são a tiroidite autoimune (17%), o vitiligo (3%), a CU (2%), a gastrite autoimune (2%), a HAI (2%), a AR (1%), a DC (1%), a DG (1%) e o LES (1%) (tabela 11).

Comparando os pacientes com LADA e DMT1, não existe diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,122$) no que diz respeito à percentagem de pacientes com outras doenças autoimunes.

Importa realçar que o rastreio assintomático com os anticorpos ou a avaliação hormonal de condições associadas não foram efetuados em todos os pacientes, o que pode contribuir para uma diminuição do número de patologias associadas conhecidas.

Em concordância com o que a literatura sugere, a doença autoimune mais comum na amostra estudada foi a tiroidite autoimune, encontrada em 17 pacientes (12 do sexo feminino e 5 do sexo masculino), resultando em hipotiroidismo. Relativamente aos autoanticorpos anti-tiroideos, 7 pacientes apresentam ATPO e anti-TG positivos, 5 apresentam apenas anti-TG positivos e 5 apresentam apenas ATPO.

Os dois casos de HAI encontrados ocorrem em mulheres e são do tipo 1, uma vez que apresentam ANA e ASMA positivos.

Tabela 11 - Distribuição das doenças autoimunes na amostra.

	Doença autoimune					
	DMT1		LADA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Anemia perniciosa	0	0	0	0	0	0
Artrite Reumatóide	0	0	1	4,17	1	1,02
Colite ulcerosa	1	1,35	1	4,17	2	2,04
Doença celíaca	1	1,35	0	0	1	1,02
Doença de Addison	0	0	0	0	0	0
Doença de Graves	1	1,35	0	0	1	1,02
Gastrite autoimune	2	2,70	0	0	2	2,04
Hepatite autoimune	1	1,35	1	4,17	2	2,04
Lupus Eritematoso Sistémico	0	0	1	4,17	1	1,02
Tiroidite autoimune	12	16,22	5	20,83	17	17,35
Vitiligo	1	1,35	2	8,33	3	3,06
Anticorpos positivos sem doença	7	9,46	1	4,17	8	8,16

Dos pacientes referidos na tabela anterior com anticorpos positivos sem doença, 4 apresentam autoimunidade positiva para a tiróide, sem evidência de doença tiroideia e 2 possuem autoanticorpos anti-gliadina, sem a evidência de DC sintomática, o que pode ser explicado pelo facto da DC surgir mais frequentemente na fase silenciosa ou potencial. Os restantes 2 pacientes apresentam outros anticorpos positivos, nomeadamente ANAs, AMAs, fator reumatoide e anticorpo anti-dsDNA.

Na tabela 12, encontra-se descrita a terapêutica que os pacientes se encontram a realizar, conforme a doença autoimune.

Tabela 12 - Terapêutica realizada pela amostra para as doenças autoimunes

Doença autoimune	Tratamento	n
AR	Metrotexato + Deflazacorte	1
Colite ulcerosa	Azatioprina Mesalazina	1 1
Doença de Graves	Atualmente sem medicação	1
HAI	Azatioprina + Prednisolona	1
Hipotireoidismo pós tiroidite autoimune	Acido ursodeoxicólico + Azatioprina	1
LES	Levotiroxina	17
	Micofenolato de mofetil +Prednisolona + Hidroxicloroquina	1

Como é possível observar na figura 6, dos 98 pacientes, apenas um grupo de 58 indivíduos continha estudo da autoimunidade pancreática, pelo que foram excluídos 40 pacientes na análise estatística restante, a qual pretende avaliar a importância dos marcadores imunológicos pancreáticos para o desenvolvimento de doenças autoimunes e no controlo da diabetes. Destes 58 indivíduos, 41 pertenciam ao grupo DMT1 e 17 pertenciam ao grupo LADA.

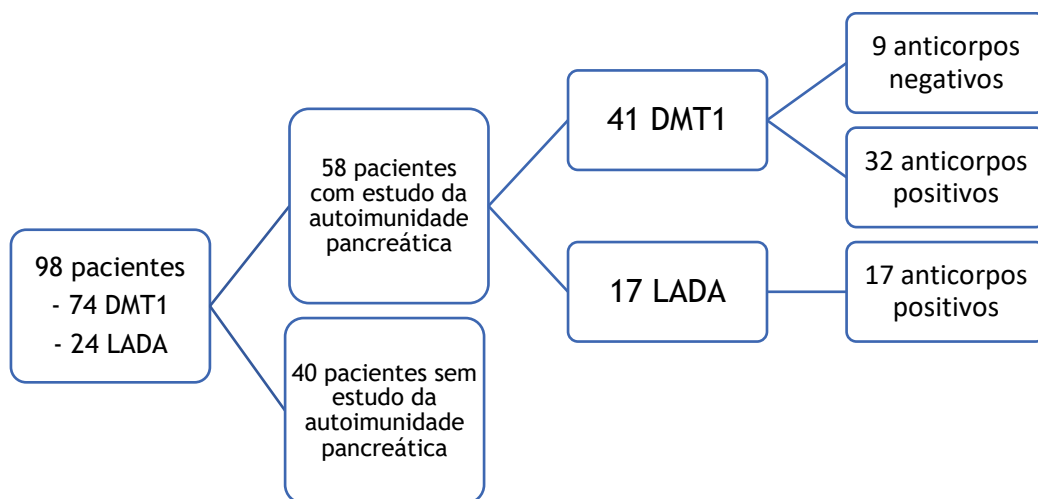


Figura 6 - Diagrama dos pacientes incluídos na restante análise.

Na tabela 13 apresentam-se as características desta amostra, em que 49 indivíduos exibem pelo menos um autoanticorpo positivo e 9 indivíduos, do grupo DMT1, exibem estudo da autoimunidade pancreática negativa, uma vez que estes variam ao longo da evolução da doença e podem mesmo tornar-se negativos.

Comparando os indivíduos com autoanticorpos positivos e negativos, não são registadas diferenças significativas nos valores de HbA1c, no IMC, nas complicações microvasculares, comorbilidades e presença de doença autoimune.

Tabela 13 -Caraterização da amostra com estudo da autoimunidade pancreática

	Anticorpos +	Anticorpos -	p
n	49	9	
Idade	33,31±19,12	27,44±12,00	n.s.
HbA1c	8,38±1,81	9,10±1,34	n.s.
IMC	23,30±3,53	23,40±3,35	n.s.
Complicações microvasculares	11/49	0	n.s.
- Nefropatia	4/49	0	n.s.
- Neuropatia	2/49	0	n.s.
- Retinopatia	8/49	0	n.s.
Comorbilidades	14/49	2/9	n.s.
- Dislipidémia	9/49	1/9	n.s.
- Hipertensão Arterial	8/49	1/9	n.s.
Doença autoimune	14/49	2/9	n.s.

Relativamente ao estudo imunológico da amostra, foram pesquisados os seguintes autoanticorpos: IAA, ICA, GADA-65 e GADA-67 e a sua distribuição encontra-se ilustrada na figura 7. Os IAAs foram encontrados em 16 pacientes (27,59%), os ICAs em 12 pacientes (20,69%) e os GADA-67 em 2 pacientes (3,45%). O GADA-65 foi o autoanticorpo mais comum, encontrado em 65,52% dos 58 indivíduos, sendo mais frequente no grupo LADA (94,12%) (tabela 14). Dois pacientes do estudo apresentam três anticorpos positivos, um com a combinação ICA, GADA-65 e GADA-67 e outro com a combinação IAA, ICA e GADA-65.

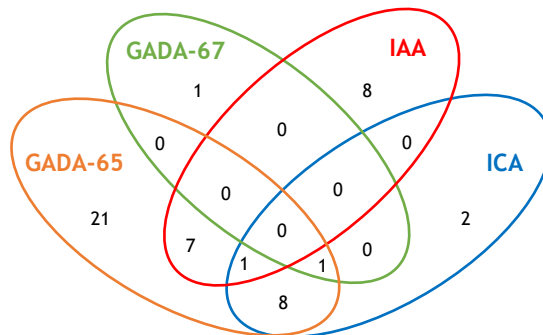


Figura 7 - Distribuição do IAA, ICA, GADA-65 e GADA-67 nos pacientes com registo de autoimunidade pancreática.

A partir da tabela 14, conclui-se também que os IAA apresentam uma maior frequência no grupo da DMT1, uma vez que, são mais frequentes em indivíduos com rápida destruição das células beta. Os GADA-67 não são os anticorpos mais relacionados com a diabetes autoimune, daí a sua baixa frequência (3,44%). Existe uma diferença significativa ($p=0,003$) para o autoanticorpo GADA-65 entre os pacientes com DMT1 e com LADA, uma vez que ele encontra-se em quase todos os doentes com LADA, pois é o autoanticorpo mais característico deste tipo de diabetes por ser aquele que permanece positivo por mais tempo.

Tabela 14 -Análise combinada dos autoanticorpos anti-ilhéus pancreáticos na DMT1 e LADA

Autoimunidade pancreática					
	DMT1		LADA		p
	n	%	n	%	
IAA +	14	34,15	2	11,76	n.s.
ICA +	8	19,51	4	23,53	n.s.
GADA-65 +	22	53,66	16	94,12	0,003
GADA-67 +	0	0	2	11,76	n.s.
0 anticorpos	9	21,95	0	0	
1 anticorpo	20	48,78	12	70,59	
2 anticorpos	12	29,27	3	17,65	
3 anticorpos	0	0	2	11,76	
4 anticorpos	0	0	0	0	

7. Conclusão

Na luta constante contra a diabetes, já foram alcançados muitos sucessos, como a descoberta da insulina (1922), o primeiro transplante de pâncreas (1966), os primeiros estudos sobre a bomba de insulina, o primeiro teste imunomodulador (1986) e a primeira evidência definitiva que relaciona o controlo glicémico com as complicações associadas (1993) (3). Contudo, ainda há muito para investigar e melhorar, pelo que, o presente trabalho procurou compilar a informação disponível sobre a DM autoimune, particularmente a DMT1 e a LADA, de forma a realçar as características destas doenças, alertar para a sua evolução e permitir uma melhor gestão destas patologias.

Importa sublinhar que a DMT1 tem um período pré-clínico, antes da destruição das células beta e da descompensação metabólica ocorrer. Indivíduos com alto risco de DMT1 podem ser identificados utilizando os autoanticorpos, os testes de suscetibilidade genética e os testes da função das células beta. Atualmente, os ensaios clínicos procuram preservar a função das células beta em indivíduos com autoanticorpos positivos, melhorando o controlo glicémico e diminuindo o número de complicações (27).

Da mesma forma, um diagnóstico da LADA correto e feito atempadamente é, também, muito importante, uma vez que a correta identificação destes pacientes pode diminuir substancialmente o número de casos mal diagnosticados e reduzir potencialmente os custos nos cuidados de saúde (19). Está ainda em estudo se os níveis de GADA devem ou não ser determinados em todos os pacientes com diabetes, visto estarem associados a uma necessidade subsequente de insulina. No entanto, uma elevada proporção de pacientes com LADA não requer insulina após muitos anos de doença, tornando discutível se a insulina deve ou não iniciar-se em todos os pacientes GADA positivos no diagnóstico (23).

A heterogeneidade e complexidade clínica da DM torna difícil agrupar os pacientes nos tipos de diabetes descritos até hoje. Recentemente, Ahlquist et al. sugeriram um novo agrupamento de pacientes com diabetes de início no adulto: o primeiro grupo (diabetes autoimune severa) contém os pacientes com o início da doença mais cedo, baixo IMC, mau controlo metabólico, deficiência de insulina e presença de GADA; o segundo grupo (diabetes com severa deficiência de insulina) é caracterizado por pacientes com GADA negativos mas com as restantes características semelhantes ao primeiro grupo; o terceiro grupo (diabetes com resistência severa à insulina) caracteriza-se por resistência à insulina e alto IMC; o quarto grupo (diabetes relacionada levemente com a obesidade) é caracterizado por obesidade mas não por resistência à insulina e o quinto grupo (diabetes levemente relacionada à idade) tem pacientes mais velhos e similares ao quarto grupo, com ligeiras alterações metabólicas. Os resultados deste estudo sugerem um novo agrupamento da diabetes no adulto que pretende identificar o risco de complicações diabéticas no diagnóstico e fornecer mais informação sobre os mecanismos da doença, o que permitirá selecionar a terapêutica mais adequadamente (73).

Ao longo desta dissertação, mostrou-se que os pacientes com DM autoimune apresentam um risco mais elevado de desenvolverem outras doenças autoimunes pela partilha de sinais e sintomas, de fatores ambientais e de locus de suscetibilidade genética que apoiam a existência de mecanismos comuns que conduzem ao seu desenvolvimento (6,9,11,58). As patologias mais comuns são as DAIT, a DC, a DA, a gastrite autoimune, a AP e o vitiligo (6,8-10,59). A deteção precoce de autoanticorpos e de disfunções latentes em órgãos é fundamental para permitir aos médicos tomar ações apropriadas para prevenir doenças totalmente desenvolvidas (12). A ADA e a ISPAD já recomendam o rastreio de outras doenças autoimunes aquando do diagnóstico de DMT1 e durante a sua evolução, no entanto ainda não há recomendações sobre a LADA, sendo por isso um tema de possível estudo e desenvolvimento futuro.

No estudo realizado no HSM foi possível observar que 24,32% dos pacientes com DMT1 e 41,67% dos pacientes com LADA apresentavam outras doenças autoimunes, englobando AR, CU, DC, DG, gastrite autoimune, HAI, LES, tiroidite autoimune e vitiligo. Foi também possível concluir que, de acordo com o descrito na literatura, o autoanticorpo da diabetes mais comum foi o GADA-65, encontrado em 62,26% da amostra. Face às limitações subjacentes ao estudo, como o reduzido número de pacientes da amostra, a baixa representatividade desta em relação à população geral, a falta de registos nos processos clínicos e o facto do rastreio assintomático com os anticorpos e a avaliação hormonal das condições associadas não terem sido realizados, é importante realçar que estas conclusões apenas são válidas nesta amostra e não devem ser extrapoladas a outras populações. Para o futuro, pode ser importante realizar um estudo prospectivo com o estudo da autoimunidade pancreática de todos os pacientes com estes tipos de diabetes e da autoimunidade das principais doenças autoimunes descritas na presente dissertação, realizando por comparação o estudo da mesma autoimunidade na população geral.

Em conclusão, a nossa capacidade para prever as outras doenças autoimunes associadas à diabetes passa pelo conhecimento de características como o género, a idade, marcadores imunológicos, genéticos e ambientais, que permitirá tratá-las da melhor forma possível e obter um melhor controlo glicémico.

8. Bibliografia

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41:13-27.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo L. *Medicina Interna de Harrison*. 19ª edição. Brasil: McGrawHill; 2016.
3. Dimeglio LA, Evans-molina C, Oram RA. Seminar Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449-62.
4. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A, et al. The prevalence and risk factors for coeliac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90:202-8.
5. Mayer-davis EJ, Dabelea D, Kahkoska AR, Jefferies C, Balde N, Gong CX, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):7-19.
6. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):781-97.
7. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmun Rev*. 2014;13:403-7.
8. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2012;6(2):70-6.
9. De Block CEM, De Leeuw IH, Vertommen JJF, Rooman RPA, Du Caju MVL, Van Campenhout CM, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2001;126(2):236-41.
10. Krzewska A, Ben-skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *Hindawi Publ Corp BioMed Res Int*. 2016;1-12.
11. Anaya J. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13:423-6.
12. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):644-8.

13. Imagawa A, Hanafusa T. Pathogenesis of Fulminant Type 1 Diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2006;3(4):2-7.
14. Yousefzadeh G, Gozashti M, Najafipour H, Ahmad N, Bahramnejad A, Shokouhi M. Common autoimmune biomarkers, thyroid hormonal abnormalities, and beta cells dysfunction in patients with latent autoimmune diabetes in adults with type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2016;10(1):S52-5.
15. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab.* 2018;33:147-59.
16. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(9):638-50.
17. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. 2005;48:2206-12.
18. Calsolari MR, Rosário PWS, Reis JS, Silva SC, Purisch S. Diabetes Auto-Imune Latente do Adulto ou Diabetes Melito Tipo 2 Magro? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):315-21.
19. Al-majdoub M, Ali A, Storm P, Rosengren AH, Grooo L, Spéjel P. Metabolite Profiling of LADA Challenges the View of a Metabolically Distinct Subtype. *Diabetes.* 2017;66:806-14.
20. Redondo MJ. LADA: Time for a New Definition. *Diabetes Journals.* 2013;62:339-40.
21. Kumar A, Leiva A. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in Asian and European populations. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:1-10.
22. Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes.* 2010;1(4):111-5.
23. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Review Article Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *DiabeticMedicine.* 2015;32:843-52.
24. Pozzilli P, Buzzetti R. A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;18(2):52-7.
25. Tsai S, Clemente-casares X, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Are Obesity-Related Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Autoimmune Diseases? *Diabetes Journals.* 2015;64:1886-97.

26. Ogurtsova K, Rocha JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
27. Chetan MR, Thrower SL, Narendran P. What is type 1 diabetes? *Medicine (Baltimore).* 2018;47(1):5-9.
28. Kreider KE. Atypical Types of Diabetes. *J Nurse Pract.* 2018;1-6.
29. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: factos e números - O ano de 2015. 2016. 68 p.
30. Robertson CC, Rich SS. Genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;50:7-16.
31. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989 - 2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62:408-17.
32. Echeverri AF, Tobón GJ. Autoimmune diabetes mellitus (type 1A). In: *AUTOIMMUNITY From Bench to Bedside.* 2013. p. 519-32.
33. Carlsson S. Environmental (Lifestyle) Risk Factors for LADA. *Curr Diabetes Rev.* 2018;14:1-9.
34. Sousa AA, Albernaz AC, Sobrinho HMR. Diabetes Melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Univ Ciências da Saúde.* 2016;14(1):53-65.
35. Ferretti C, Cava A La. Adaptive immune regulation in autoimmune diabetes. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):236-41.
36. Kawasaki E. Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2014;23(4):99-105.
37. Silva MER, Mory D, Davini E. Marcadores Genéticos e Auto-Imunes do Diabetes Melito Tipo 1: da Teoria para a Prática. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(2):166-80.
38. Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, Pozzilli P, Scherbaum WA, Schott M, et al. Organ-Specific Autoantibodies and Systemic Immune Mediators in Type 1 Diabetes and Type 2 Diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care.* 2016;39:1932-9.
39. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune Markers in Diabetes. *Clin Chem.* 2011;57(2):168-75.

40. McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, Brigatti C, Liberati D, Lampasona V, et al. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65:1690-8.
41. Falorni A, Brozzetti A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(1):119-33.
42. Müller D, Teliëps T, Eugster A, Weinzierl C, Jolink M, Ziegler AG, et al. Novel minor HLA DR associated antigens in type 1 diabetes. *Clin Immunol*. 2018;194:87-91.
43. Alleva DG, Putnam AL, Gaur A, Alleva DG, Crowe PD, Jin L, et al. A disease-associated cellular immune response in type 1 diabetics to an immunodominant epitope of insulin. *J Clin Invest*. 2001;107(2):173-80.
44. Leslie RDG, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:3-14.
45. Hawa M, Kolb H, Schloot N, Byan H, Paschou S, Buzzetti R, et al. Adult-Onset Autoimmune Diabetes in Europe Is Prevalent With a Broad Clinical. *Diabetes Care*. 2013;36:908-13.
46. Achenbach P, Hawa MI, Krause S, Lampasona V, Jerram ST, Williams AJK, et al. Autoantibodies to N-terminally truncated GAD improve clinical phenotyping of individuals with adult-onset diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia*. 2018;61:1644-9.
47. Garnier L, Marchand L, Benoit M, Nicolino M, Bendelac N, Wright C, et al. Screening of ZnT8 autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diabetes in a large French cohort. *Clin Chim Acta*. 2018;478:162-5.
48. Fernandes APM, Maciel LMZ, Donadi EA. HLA e as Doenças Auto-Imunes Endócrinas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(5):601-11.
49. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:101-12.
50. Nyaga DM, Vickers MH, Je C, Perry JK, Sullivan JMO. The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:70-80.
51. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS, Davis B. Clinical review Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328:750-4.

52. Jin P, Huang G, Lin J, Yang L, Xiang B, Zhou W, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:587-92.
53. Andersen MK, Sterner M, Forsén T, Käräjämäki A, Rolandsson O, Forsblom C, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes All New Diabetics in Scania. *Diabetologia*. 2014;57:1859-68.
54. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):85-9.
55. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(1):67-79.
56. Eira C, Mota Â, Silvério R, Monteiro R, Bastos M, Monteiro A. Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo III. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2017;12(2):200-5.
57. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9ª edição. Elsevier Health Sciences; 2015.
58. Wang L, Wang F, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278:369-95.
59. Nederstigt C, Corssmit EPM, Koning EJP De, Dekkers OM. Incidence and prevalence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(3):420-5.
60. Mahmud FH, Craig ME, Elbarbary NS, Fröhlich-reiterer E, Simmons K, Holl RW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 : Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:275-86.
61. Kumar S, Singh G, Ahmad S, Pant P. Microbial Pathogenesis Infections , genetic and environmental factors in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Microb Pthogenes*. 2018;116:279-88.
62. Kučera P, Nováková D, Běhanová M, Novák J, Tlaskalová-Hogenová H, Anděl M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003;133:139-43.
63. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, Campagna G, Leto G, Cipolloni L, et al. GADA Titer-Related Risk for Organ-Specific Autoimmunity in LADA Subjects Subdivided according to Gender (NIRAD Study 6). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3759-65.

64. Vallianou N, Stratigou T, Koutroumpi S, Vlassopoulou B, Tsagarakis S, Ioannidis G. Autoimmune thyroiditis in patients with type 1 diabetes mellitus: A long-term follow-up study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):608-11.
65. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1169-75.
66. Rebelo MM. Diabetes Mellitus pós Doença Celíaca. Considerações a propósito de um caso clínico. 2017.
67. Singh P, Seth A, Kumar P, Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res.* 2017;145:28-32.
68. Bojanin D, Milenkovic T, Vekic J, Vukovic R, Zeljkovic A. Effects of co-existing autoimmune diseases on serum lipids and lipoprotein subclasses profile in paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2018;54:11-7.
69. Paredes S, Alves M. Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia Induzida por Glicocorticóides. *Acta Med Port.* 2016;29(9):556-63.
70. Schenck S, Rosenbauer J, Niewerth M, Klotsche J, Minden K, Schwarz T, et al. Comorbidity of Type 1 Diabetes Mellitus in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr.* 2012;192:196-203.
71. Penny HA, Leeds JS, Kurien M, Averginos A, Hopper AD, Hadjivassiliou M, et al. The relationship between inflammatory bowel disease and type 1 diabetes mellitus: a study of relative prevalence in comparison with population controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015;24(1):125-6.
72. Takai S, Inoue J, Kogure T, Kakazu E, Ninomiya M, Iwata T, et al. Acute-onset Autoimmune Hepatitis in a Young Woman with Type 1 Diabetes Mellitus. *Intern Med Adv Publ.* 2018;1-6.
73. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Articles Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:361-9.

Anexo 1: Autorização da ULS da Guarda



Exma. Senhora
 Dra. Leonor Amaral
 Estrada Municipal 507
 Cruzamento da Boidobra, n.º 2
 6200-275 Covilhã

SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA Nº: PROC. Nº:	DATA 20.07.2018
----------------	--------------------	--------------------------------------	--------------------

ASSUNTO: Pedido de autorização para realização do estudo subordinado ao tema “Patologia autoimune e Diabetes Mellitus”

Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V. Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., nada temos a opor ao desenvolvimento do trabalho mas informa que, não sendo requerido qualquer entrevista com os doentes, e apenas haver consulta de processos clínicos, não há necessidade de texto para consentimento. É necessária uma declaração de confidencialidade e anonimato, conforme se sugere na 1ª página do consentimento informado que a investigadora apresenta.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente do Conselho de Administração

Dr.ª Isabel Coelho
 Presidente do Conselho de Administração
 ULS da Guarda, E.P.E.

(Dra. Isabel Coelho)

SAIA 07833*1807231115

Anexo 2: Grelha de Informação usada para recolher informações de cada caso clínico de DMT1/LADA do HSM

I - DADOS DEMOGRÁFICOS:

1) Sexo: Masculino: ___ / Feminino: ___;

2) Idade: ____

II - DADOS CLÍNICOS:

1) Tipo de DM autoimune:

- DMT1 ___
- LADA ___

2) Idade de diagnóstico: ____

3) Média da HbA1c dos últimos 2 anos: ____ %

4) IMC ____ Kg/m²

5) Tratamento que realiza para a DM:

____ - Agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1)

____ - Biguanidas

____ - Glinidas

____ - Glitazonas

____ - Inibidores da α -glicosidase

____ - Inibidores do cotransportador de sódio e glucose 2 (SGLT2)

____ - Inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4)

____ - Insulina

____ - Sulfonilureias

____ - Outro. Qual? _____

6) Autoanticorpos dos ilhéus pancreáticos positivos:

- IAA - Anticorpos anti-insulina ___
- IA-2A - Anticorpos associados a insulinooma 2 ___
- ICA - Anticorpo anticélulas dos ilhéus
- GADA-65- Anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico ___
- GADA-67- Anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico ___
- Anticorpo anti-Znt8 ___

7) Complicações microvasculares da DM associadas:

- Nefropatia ____
- Neuropatia ____
- Retinopatia ____

8) Apresenta alguma doença autoimune associada?

- Anemia perniciosa ____
- Artrite reumatoide ____
- Doença de Addison ____
- Doença celíaca ____
- Doença de Graves ____
- Gastrite autoimune ____
- Hepatite autoimune ____
- Lupus Eritematoso Sistémico ____
- Tiroidite autoimune ____
- Vitiligo ____
- Outra ____ Se sim, qual? _____

7.1) Idade de diagnóstico: ____

7.2) Anticorpos positivos:

7.3) Tratamento _____

9) Apresenta alguma outra doença autoimune associada?

- Anemia perniciosa ____
- Artrite reumatoide ____
- Doença de Addison ____
- Doença celíaca ____
- Doença de Graves ____
- Gastrite autoimune ____
- Hepatite autoimune ____
- Lupus Eritematoso Sistémico ____
- Tiroidite autoimune ____
- Vitiligo ____
- Outra ____ Se sim, qual? _____

8.1) Idade de diagnóstico: ____

8.2) Anticorpos positivos:

8.3) Tratamento: _____