

O envelhecimento biológico é um processo complexo caracterizado por diferenças espécies-específicas bem como tecidos-específicos e por mecanismos de mudanças moleculares e fisiológicas relacionadas à idade. Evidências têm sido obtidas de que o envelhecimento biológico abrange diversos parâmetros intimamente relacionados, como: taxa metabólica, ingestão calórica, genética, estilo de vida e fatores ambientais (SHONEICH, 1999).

Várias são as definições para tal processo, destacando-se dentre elas, a definição clássica de Comfort (1960) de que *“o envelhecimento é caracterizado por um aumento da susceptibilidade de morrer, ou uma perda de vigor, com aumento cronológico de idade ou com a passagem do ciclo da vida”*.

Arking (1991) propôs que o envelhecimento *“é uma série de mudanças estruturais e funcionais cumulativas, universais, progressivas e deletérias que usualmente começam a se manifestar mais tarde na vida de um indivíduo”*. Dentre todas as definições, observa-se uma tendência geral em caracterizar tal processo como heterogêneo, complexo e multifatorial (McCLEARN, 1997).

O envelhecimento é um processo biológico inevitável e caracterizado por declínio geral das funções fisiológicas, isto é contrabalançado por reparo e fatores de manutenção que contribuem para a longevidade do organismo. Assim, Beckman e Ames (1998) definiram o envelhecimento como um fenômeno multifatorial associado com a diminuição das funções fisiológicas e celulares, ao aumento na incidência de numerosas doenças degenerativas e à diminuição da capacidade para responder ao estresse.

Segundo Medvedev (1990) existem mais de 300 teorias para explicar o envelhecimento, muitas das quais não se contradizem e até mesmo apóiam

umas às outras, exatamente por tratarem o assunto de forma diferente e independente. A maioria das conceitualizações descritas como teorias gerontológicas são, na verdade, aplicações de teorias de vários domínios da ciência da vida para explicar o processo de envelhecimento. Neste contexto, dentro da genética molecular surgem as propostas das teorias das proteínas alteradas ou da catástrofe do erro elaborada por Orgel em 1963 que previa uma diminuição na fidelidade da transferência de informação que se aceleraria à medida que o envelhecimento progredisse, até que macromoléculas, em funcionamento apropriado, não fossem mais produzidas. A teoria da mutação somática (VIJG, 2000), predizia que o envelhecimento podia ser o resultado de exposições em longo prazo a níveis baixos e naturais de radiação e outros agentes ambientais capazes de danificar o DNA. Goyns em 2002 elaborou a teoria do encurtamento dos telômeros, que define que a maquinaria de replicação do DNA não é capaz de replicar completamente o fim de cromossomos lineares, de forma que, a cada rodada de síntese de DNA, o telômero (região terminal dos cromossomos) sofre um encurtamento. Tal encurtamento pode ser revertido pela ação da enzima telomerase, que, no entanto, encontra-se ausente ou presente em baixos níveis em várias células replicativas. O próprio estresse oxidativo, ao qual as células são expostas, também induz encurtamento nos telômeros. O conseqüente fenótipo de senescência replicativa poderia contribuir para perdas funcionais em diversas células durante o envelhecimento (Ex: cura de feridas menos eficiente devido à senescência replicativa de fibroblastos e ao enfraquecimento da resposta imune devido à perda de capacidade proliferativa em linfócitos). Já as teorias evolutivas enfocam o envelhecimento não no indivíduo e sim no contexto da

evolução (KIRKWOOD, 2002). Weismann, em 1981, elaborou a teoria do gene para o envelhecimento que determina o envelhecimento como sendo uma forma geneticamente programada de limitar o tamanho das populações, desta forma, evitando lotação. Dentro da bioquímica, a teoria dos radicais livres, proposta por Harman, em 1956, atribui danos não específicos a macromoléculas (DNA, lipídeos, proteínas) por radicais livres durante o processo de envelhecimento. O rápido desenvolvimento na biologia dos radicais livres e tecnologia molecular têm permitido a aquisição de resultados que suportam o papel do estresse oxidativo como o principal contribuidor do processo do envelhecimento e da patogênese de um grande número de doenças. Sabe-se que os oxidantes são produzidos como subprodutos do metabolismo normal (exemplo, cadeia transportadora de elétrons, vários sistemas enzimáticos que utilizam oxigênio), por células fagocíticas e a partir da peroxidação lipídica. Eles induzem danos oxidativos a ácidos nucléicos, lipídeos, e proteínas e conduzem a danos celulares e algumas das características do envelhecimento (AMES, B. *et al.*, 1992; YU, B. *et al.*, 1996).

Numerosos estudos têm sido conduzidos na última década para elucidar os mecanismos bioquímicos e moleculares do envelhecimento (SOHAL, R. *et al.*, 1995; YU, B. *et al.*, 1993). O consenso geral parece ser que o processo de envelhecimento é um processo multifatorial e as espécies reativas de oxigênio são um fator contribuidor (FUKAGAWA, N. *et al.*, 1999). Entretanto, a extensão desta contribuição permanece incerta. Assim, torna-se de grande interesse a avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio durante o processo de envelhecimento e as vias de sinalização a elas relacionadas.

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são produtos do metabolismo celular normal, visto que de 1 a 2% do oxigênio utilizado para a respiração mitocondrial é convertido em ROS (durante a cadeia respiratória, podem ocorrer reações colaterais envolvendo principalmente os complexos mitocondriais I e III e que culminam na redução monoelétrica do oxigênio a íon superóxido) (TURRENS, J. *et al.*, 1997; LIU, S. *et al.*, 1997; KOWALTOWSKI, A. *et al.*, 1999). Estas espécies são geradas tanto enzimaticamente por oxidoredutases quanto não enzimaticamente como produtos colaterais de reações que utilizam a transferência de elétrons. Assim, a mitocôndria, o citocromo P450 e suas redutases são responsáveis pela geração de ROS. Outra reserva abundante de ROS é a enzima de multicomponentes NADPH oxidase. Em células não estimuladas, a NADPH oxidase é formada por um componente associado à membrana, o citocromo b_{558} constituído de duas sub-unidades $gp91^{phox}$ e $p22^{phox}$ e por três componentes citosólicos $p47^{phox}/p67^{phox}/p40^{phox}$ formando um complexo (FORMAN, H. *et al.*, 2001). A glicoproteína $gp91^{phox}$ contém dois hemes e um sítio de ligação ao NADPH que interage com $p22^{phox}$ para formar o complexo do citocromo b_{558} . A ativação dos polimorfonucleares conduz a translocação de GTPase Rac, $p47^{phox}$ e $p67^{phox}$ para a membrana plasmática, onde $p67^{phox}$ interage através de seu domínio de ativação com as sub-unidades ligadas a membrana. Esta interação é requerida para a ativação da oxidase e facilita a transferência de elétrons do NADPH para o oxigênio. Duas proteínas adicionais têm sido demonstradas interagir com o citocromo b_{558} : rap1a e $p40^{phox}$, estando envolvidas no recrutamento de $p47^{phox}$ e $p67^{phox}$ a membrana (BRANDES, R. *et al.*, 2005).

Assim, o acúmulo de biomoléculas danificadas pela ação dos radicais livres durante a extensão de vida de um indivíduo contribuiria ou resultaria no envelhecimento. Cada espécie reativa age de maneira diferente sobre os seus alvos apresentando diferentes graus de toxicidade e seletividade para com os substratos. Desta forma, a produção destas espécies oxidantes durante a senescência poderia ser um fator contribuidor para o desencadeamento de vários eventos relacionados ao envelhecimento, como o declínio progressivo da imunidade em indivíduos idosos, ocasionando o aumento da incidência de processos auto-ímmunes, neoplasias e da susceptibilidade a infecções (KNIGHT, J. *et al.*, 1995). A causa exata deste declínio, e as sub-populações celulares diretamente envolvidas, ainda são desconhecidas (FULÖP, T. *et al.*, 1994). Entretanto, alguns estudos têm relacionado alterações nos mecanismos de sinalização celular com o avanço da idade. Não existem relatos da identificação da etapa crítica, mas sim de uma série de deficiências que contribuem para o declínio da competência de linfócitos e granulócitos em serem adequadamente ativados (FULOP, T. *et al.*, 1994).

Neste contexto, sabe-se que leucócitos polimorfonucleares têm um papel crucial na defesa do organismo contra bactérias, fungos e protozoários, constituindo a principal célula efetora da imunidade inata. Em resposta a um patógeno invasor, os neutrófilos constituem o primeiro tipo celular a migrar para o tecido afetado, formando a primeira linha de defesa do organismo contra infecções (FAURSCHOU, M *et al.*, 2003). Sabe-se ainda, que altas taxas de mortalidade e morbidade em idosos são principalmente causadas por infecções fúngicas e bacterianas, assim, a maior taxa de infecção em idosos pode ser causada por desordens nestas células relacionadas à idade. Sabe-se que 60-

70% dos leucócitos sanguíneos são granulócitos, e destes aproximadamente 90% são neutrófilos, sendo assim, sua função não deve ser subestimada durante a resposta imune (SCHRÖDER, A. *et al.*, 2003). Desta forma, os granulócitos tornam-se excelentes ferramentas para o estudo e a compreensão das vias de sinalização envolvidas na geração de espécies reativas de oxigênio podendo nos trazer subsídios para uma melhor compreensão dos mecanismos imunorregulatórios decorrentes durante o processo de envelhecimento fisiológico. Assim, a desregulação ou o não balanço entre as vias de sinalização deveria ser vista como prioridade, uma vez que as alterações funcionais nestas vias deveriam ser induzidas em células senescentes de maneira via-específica e agonista-específica (FUKAGAWA, N. *et al.*, 1999).

A capacidade das células para comunicar com outras e responder estímulos em mecanismos biológicos permitem que a informação seja transmitida da superfície celular ao núcleo (Barthel, A., 2005). Estes mecanismos referem-se às vias de sinalização celular. Componentes destas vias incluem segundos mensageiros, cinases, fosfolipases, e fosfatases, entre outros. Alguns segundos mensageiros, como AMPc e IP3 e várias cinases como PKA, PKB e P38MAPK são alvos de intenso estudo. O entendimento dos mecanismos de atuação destes componentes sobre as vias de sinalização de geração de ROS, através da ativação da NADPH oxidase em granulócitos de indivíduos em diferentes faixas etárias, poderá nos trazer subsídios para uma melhor compreensão dos mecanismos regulatórios envolvidos no processo de senescência fisiológico, uma vez que a geração de ROS por granulócitos pode refletir um estado de estresse oxidativo crônico que é característico do processo de envelhecimento.

Sabe-se que o segundo mensageiro adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPC) é considerado um modulador fisiológico da produção de superóxido por neutrófilos ativados (REIBMAN, J. *et al.*, 1990). Tem sido amplamente documentado em estudos *in vitro* com suspensões de neutrófilos que a elevação de AMPC intracelular por agonistas fisiológicos da adenilato ciclase (prostaglandinas tipo E, histamina ou drogas beta adrenérgicas) inibem a geração de íon superóxido em resposta a estimulação com peptídeos quimiotáticos (fMLP) (SEDGWICK, J. *et al.*, 1985; SELIGMANN, B. *et al.*, 1983; NIELSON, C. *et al.*, 1987).

Em muitas células pró-inflamatórias e imunes, um aumento na concentração intracelular deste nucleotídeo geralmente conduz à inibição de resposta. Por esta razão, agentes que elevam os níveis intracelulares de AMPC apresentam um potencial como drogas anti-alérgicas e anti-inflamatórias, além de inibir a expressão de IL-12 e IFN- γ , mas não a expressão de IL-4, IL-10 e IL-5. AMPC é produzido a partir da estimulação de receptores específicos acoplados via proteína G a adenilato ciclase (SHAMES, B.D. *et al.*, 2001). Existem dois receptores intracelulares para o AMPC, PKA e EPAC, os quais são responsáveis pelos diferentes efeitos de AMPC sobre as células. PKA é constituída de duas subunidades regulatórias e duas subunidades catalíticas que interagem para formar uma holoenzima inativa (TAYLOR, S. *et al.*, 1990; MEI, F. *et al.*, 2002). A ativação de PKA depende da ligação do AMPC a subunidade regulatória, a qual induz uma mudança conformacional nesta subunidade e conduz a uma dissociação da holoenzima em suas subunidades constituintes. A subunidade catalítica ativa pode afetar uma ampla variedade de eventos celulares por fosforilação de proteínas citoplasmáticas e nucleares,

incluindo enzimas e fatores de transcrição (KOPPERUD, R., 2003). Dentre eles, destaca-se CREB que é um dos principais substratos nucleares para PKA. A fosforilação de um único resíduo de serina aumenta a atividade de CREB ligado ao elemento de resposta CRE, o qual é encontrado em genes nos quais a transcrição é induzida por AMPc (LEE, E. *et al.*, 1998; HYUN *et al.*, 1998; ZIDEK, Z., 1999). Um dos genes em que a transcrição é induzida por AMPc é o da citocina imunomoduladora IL-10. Interleucina 10 (IL-10) possui uma estrutura com quatro domínios globulares α -helicoidais e liga-se ao receptor de citocinas do tipo II. Em humanos, IL-10 é produzida por macrófagos ativados, linfócitos T CD8⁺, Th₀, linfócitos CD₄⁺ Th₁ e Th₂ e por alguns tipos de células não linfóides (como queratinócitos) (MORIKAWA *et al.*, 2002). IL-10 inibe a síntese de um número de citocinas como IFN- γ , IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF- α). IL-10 humana também é quimioatrativa para linfócitos T CD8⁺ e um inibidor da migração de linfócitos T CD4⁺ induzido por IL-8. Em leucócitos polimorfonucleares, IL-10 inibe a produção de IL-1 α , IL-1 β , IL-8 e TNF- α (DESCHNER *et al.*, 2000). IL-10 participa da “*downregulation*” da secreção de IL-12, uma citocina crítica para a diferenciação de Th1. IL-10 tem outro potente efeito imunossupressor sobre a linhagem de monócitos-macrófagos: ela suprime a produção de óxido nítrico e outros metabólitos bactericidas envolvidos na destruição de patógenos e também na produção de vários mediadores inflamatórios (ex: IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF e TNF- α) (KUBY *et al.*, 2000). Ademais, IL-10 tem um papel na supressão do processo inflamatório e a diminuição desta citocina imunossupressora deve amplificar o local do processo inflamatório (DESCHNER *et al.*, 2000) em diversas patologias. Além disso, sua produção pode estar envolvida em uma resposta biológica comum

em linfócitos que sofrem apoptose (TOMIMORI *et al.*, 2000). IL-10 também é capaz de suprimir a produção de interferon gama por células Th1 (TOMIMORI *et al.*, 2000).

O outro receptor recentemente descoberto de AMPc é o EPAC (proteína de troca diretamente ativada por AMPc). EPAC contém um domínio de ligação a AMPc que é homólogo a subunidade R de PKA e um domínio de fator de troca (GEF). EPAC liga a AMPc com alta afinidade e ativa Rap1. Tanto EPAC quanto PKA são amplamente expressos em muitos tecidos (MEI, F. *et al.*, 2002), e um aumento nos níveis intracelulares de AMPc irá conduzir a ativação de ambas as enzimas, e possivelmente outros alvos potenciais de AMPc. Deste modo, o efeito celular de AMPc pode variar dependendo da abundância celular e a distribuição de EPAC e PKA. Assim, o controle dinâmico da expressão celular de EPAC e PKA associados a mudanças na dinâmica da concentração de AMPc constituem mecanismos regulatórios que determinam os efeitos de AMPc específicos em cada tipo celular.

Um outro alvo “*downstream*” do AMPc é a proteína cinase B (Akt/PKB), uma enzima crucial na via de sinalização para a sobrevivência celular (HILL, M., 2002). Assim, AMPc pode ativar PKB através de uma via de sinalização mediada por EPAC de maneira dependente de PI3K (WHITEMAN, E., 2002; RICHARDS, J., 2001). PKB é uma cinase serina/treonina de 60-kDa, que contém um domínio amino terminal de homologia a pleustrina (PH), um domínio catalítico central e domínio regulatório hidrofóbico C-terminal (FILIPPA, N. *et al.*, 1999). O domínio PH é requerido para seu recrutamento na membrana plasmática através de sua ligação de alta afinidade a PIP₃ produzido por PI3K ativado. PKB contém dois sítios de fosforilação

regulatórios, a fosforilação de Thr 308 parcialmente ativa a cinase, enquanto a fosforilação de ambos os sítios (Thr 308 e Ser 473) são requeridos para a ativação total (FILIPPA, N. *et al.*, 1999; HILL, M., 2002). Uma vez ativada por fosforilação tem sido mostrada proteger as células da apoptose que é induzida por estímulo externo em diferentes tipos celulares, uma vez que é responsável pela fosforilação de BAD, membro da família Bcl. PKB fosforila BAD no resíduo de Ser 136 promovendo a associação de BAD com proteínas do citosol, deste modo inativando sua função pró-apoptótica (LAWLOR, M., 2001). Assim, além de sua função anti-apoptótica, parece que PKB está envolvido no desenvolvimento de alguns tipos de câncer, no controle do ciclo celular, bem como no controle da entrada de glicose estimulada por insulina nos músculos e adipócitos, podendo estar relacionado com a resistência à insulina e o diabetes (WHITEMAN, E. 2002; HILL, M., 2002).

Uma outra cinase de relevância para o estudo do estresse oxidativo é a P38MAPK, assim chamada por causa de seu peso molecular de 38 kDa, sendo classificada como uma proteína cinase ativada por estresse. P38MAPK é uma serina/treonina cinase da família das MAPKs e sua importância em leucócitos polimorfonucleares foi recentemente demonstrada (YAMAMORI, T. *et al.*, 2000). Geradores do estresse oxidativo, como toxinas e estímulos pró-inflamatórios, incluindo lipopolissacarídeo (LPS) e N-formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP) são responsáveis pela ativação de p38MAPK (POMERANCE, M., 2000). Algumas publicações têm sugerido que P38MAPK está envolvida na sinalização da produção de O_2^- (YAMAMORI, T. *et al.*, 2000; LI, J. *et al.*, 2004). A literatura relata que algumas características bioquímicas de tecidos velhos são causados por um aumento do estado pró-oxidante e isto

afeta a função de proteínas chaves que regulam genes de resposta ao estresse como P38 MAPK e JNK. Assim, a atividade ou função dos componentes das vias de sinalização e fatores de transcrição específicos que regulam os genes de resposta ao estresse são alvos potenciais de ROS, a consequência resulta em um nível basal aumentado da atividade da via de sinalização de estresse, fatores de transcrição de resposta ao estresse, e genes de resposta ao estresse. Níveis aumentados de mediadores do estresse como citocinas circulantes ocorrem em animais e humanos senescentes, sendo fatores que contribuem para mudanças nestas vias de sinalização, indicando um desenvolvimento de estado de estresse crônico (CARUSO, *et al.*, 2004).

Um outro segundo mensageiro intensamente estudado é o inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃) e diacilglicerol (DG) produzidos primariamente pelo metabolismo da fosfolipase C (PLC) a partir de fosfatidil inositol 4,5 bisfosfato (PIP₂) em resposta à estimulação de receptores ligados a proteínas G ou receptores tirosina cinases (CATZ, S., 1998). IP₃ rapidamente libera cálcio dos estoques intracelulares de Ca²⁺ dentro do retículo endoplasmático e outras membranas celulares por ligação ao receptor de IP₃, o qual amplifica o sinal celular, muito dos quais são gerados na membrana plasmática (PENDARIES, C. *et al.*, 2003; MICHELL, R. *et al.*, 2002). O receptor de IP₃ é fosforilado por múltiplas cinases. A fosforilação do receptor de IP₃ pela proteína cinase dependente de AMPc (PKA) regula a atividade do canal. Em células intactas e permeabilizadas, ativadores de PKA como forskolina ou dibutilil AMPc estimulam a liberação de cálcio e a fosforilação do receptor mediada por PKA (SOULSBY, M. *et al.*, 2005). Da mesma forma, a proteína cinase dependente de GMPc (PKG) fosforila o receptor de IP₃ no mesmo sítio que PKA, gerando oscilações de

cálcio similares como o obtido pela fosforilação de PKA (HAUG, L. *et al.*, 1999). Já o diacilglicerol (DG) liga diretamente a PKC e a ativa, a qual fosforila uma série de proteínas, algumas das quais podem estar envolvidas na ativação da NADPH oxidases. A ativação de fosfolipase D (PLD) resulta na formação de ácido fosfatídico (PA) a partir de fosfatidilcolina. PA tem um importante papel na sinalização celular por atuar como ionóforo endógeno facilitando a mobilização de cálcio ionizável para o citosol e como o principal ativador da NADPH oxidase (GOMES-CAMBRONERO, *et al.*, 1998).

Assim diante do exposto acima verifica-se que o processo de envelhecimento, por si só, apresenta alterações que podem ser detectadas por estudos metabólicos, e a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos no envelhecimento poderia nos ajudar a desenvolver estratégias efetivas no controle de doenças relacionadas à idade, aumentando a qualidade de vida do idoso. Na população humana é difícil distinguir entre a expressão fenotípica do envelhecimento devido ao processo de envelhecimento por si só e as doenças sabidamente conhecidas ocorrer com maior prevalência em populações idosas, como doenças cardiovasculares, artrite, osteoporose e diabetes (BOREN, E. *et al.*, 2004).

Sabe-se que a senescência pode estar relacionada com alterações nos mecanismos de regulação da insulina, uma vez que se sabe da existência de uma intolerância à glicose em humanos relacionado ao processo de envelhecimento (SCHEEN, A., 2005). Durante o envelhecimento, a regulação do metabolismo da glicose apresenta-se diminuído como resultado de complexas alterações associadas à idade (FULÖP, T., 2003). Nas últimas décadas alguns mecanismos têm sido propostos com o objetivo de relacionar

alterações nos mecanismos de sinalização da insulina e no processo de envelhecimento. Sabe-se que a própria hiperglicemia pode alterar várias vias de sinalização celular através da ativação da proteína cinase ativada por AMPc (XU, Y. *et al.*, 2005), aumento da síntese de diacilglicerol (HINK, U. *et al.*, 2003) bem como a capacidade prejudicada da insulina em ativar Akt/PKB (BLOCK-DAMTI e BASHAN, 2005). Da mesma forma, o aumento na geração das espécies reativas de oxigênio interfere com a sinalização das vias JNK e P38, as quais estão envolvidas na cascata de sinalização de PI3K (FINKEL, T., 2003). Sabe-se também que condições hiperglicemiantes são responsáveis por danos celulares através de modificações não enzimáticas de macromoléculas, um evento ocorrido durante o envelhecimento fisiológico e na maioria das doenças relacionadas à idade, como o diabetes. Os produtos finais de glicação avançado (AGEs), bem como os radicais livres podem diretamente influenciar ou interferir com o funcionamento do receptor de insulina e a sinalização celular por diminuir a fosforilação da tirosina do substrato do receptor de insulina (IRS). Isto resulta na diminuição da atividade de PKB, o que por sua vez altera o metabolismo de glicose e glicogênio (FULÖP, 2003; SUJI e SIVAKAMI, 2004).

Assim como ocorre no envelhecimento, sabe-se que o *diabetes mellitus* também é um processo multifatorial de intensos estudos. Várias são as abordagens e uma grande massa de resultados está disponível na literatura a respeito dos fatores genéticos, celulares e metabólicos. Contudo, poucos são os artigos que enfocam as alterações nas vias de sinalização no diabético idoso. Assim, torna-se de grande interesse aprofundar o conhecimento no sentido de entender estas prováveis alterações nas vias de sinalização celular,

uma vez que os resultados que serão obtidos facilitarão o entendimento destes dois complexos fenômenos e subsidiar novos estudos nestas áreas.

O termo *diabetes mellitus* descreve uma desordem metabólica de múltiplas etiologias caracterizadas por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, como resultado do defeito na secreção de insulina ou em sua ação ou ambos. (OMS, 1999; CONGET, I., 2002). Há mais de 100 milhões de pessoas em todo mundo com diabetes (5 a 8% da população mundial), e este número tende a aumentar significativamente num futuro próximo (GIUSEPPE, G. *et al.*, 2003; POLADIA, D. *et al.*, 2004).

A classificação do diabetes recomendada atualmente inclui tanto estágios do *diabetes mellitus* baseado no critério descritivo clínico bem como a classificação etiológica complementar e outras categorias de hiperglicemia, como sugerido por Kuzuya e Matsuda (OMS, 1999). A etiologia do tipo 1 inclui os casos que são atribuídos a um processo auto-imune, bem como aqueles que envolvem a destruição das células beta pancreáticas com propensão a cetoacidose mas que nem a etiologia e nem a patogênese são conhecidos (idiopática) (ROEP, B., 2003). Não inclui aquelas formas onde as causas da destruição das células betas são conhecidas (ex: fibrose cística e defeitos mitocondriais). O tipo 2 inclui a maioria das formas do diabetes, os quais resultam em um defeito na secreção de insulina, quase sempre com uma resistência desta (SHAW, J. *et al.*, 2000). A terceira categoria, “outros tipos específicos de diabetes”, inclui aqueles causado por um defeito sabidamente identificado e específico, como defeitos genéticos e doenças do pâncreas exócrino. (Conget, I., 2002).