

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica

## **FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO<sup>1</sup>** **PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A REVIEW**

**Andriéli Daronco De Oliveira<sup>2</sup>, Marlene De Fátima Daronco De Oliveira<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho apresentado na Disciplina de Processos Patológicos Gerais

<sup>2</sup> Aluno de graduação em Farmácia

<sup>3</sup> Aluno de graduação em Farmácia

### INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus Tipo I (DM1) geralmente se apresenta na infância ou adolescência com um quadro clínico de hiperglicemia e cetoacidose diabética. É uma doença auto-imune, caracterizada pela infiltração linfocítica e destruição das células secretoras de insulina das ilhotas de Langerhans. A destruição das células beta-pancreáticas leva a uma deficiência de insulina que por sua vez acarreta hiperglicemia e outras complicações metabólicas secundárias. Esta destruição é mediada por respostas auto-ímmunes que lesa irreversivelmente as células, levando ao aumento da glicose no sangue por déficit absoluto de produção de insulina. Nesse sentido os principais marcadores imunológicos do comprometimento pancreático são os auto-anticorpos anti-ilhota (anti-ICA), anti-insulina (anti-IAA), antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), antitirosina fosfatase (IA2 e IA2B) e anti-transportador de zinco e estão presentes em 90% dos pacientes por ocasião do diagnóstico (CHIANG et al., 2014).

O DM1 ocorre habitualmente em crianças e adolescentes, entretanto, pode manifestar-se também em adultos, geralmente de forma mais insidiosa. Pacientes com DM1 dependem da administração de insulina. No Brasil, estima-se que o número de pessoas acometidas pela doença aumentara de 25 a 50 % no decorrer dos próximos anos, devido entre outras causas, a longevidade progressiva da população (SALES-PERES et al., 2016). Levando em consideração o aumento na prevalência dos casos e a necessidade de tratamento e acompanhamento permanente o presente estudo, tem como objetivo descrever os aspectos fisiopatológicos do diabetes mellitus tipo 1.

### METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa exploratória de revisão bibliográfica acerca de artigos científicos publicados nas bases de dados bibliográficas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google Acadêmico. Para a busca dos mesmos, entre os meses de janeiro e julho do ano de 2019, utilizou-se as palavras-chaves nos idiomas português e inglês, respectivamente: diabetes mellitus tipo 1 (diabetes mellitus type 1), hiperglicemia (hyperglycemia), autoimune (autoimmune) e fisiopatologia (pathophysiology). Inicialmente foram selecionadas referências publicadas entre os anos de 1990 e 2019, resultando em 83 artigos. Após, estes passaram por critérios de inclusão e exclusão, com base na leitura do título, resumo e na íntegra. No total 15 artigos foram selecionados para a escrita do presente trabalho.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Fisiopatologia

No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito diminuído ou ausentes. A presença de infiltrado

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica

inflamatório do tipo linfomononuclear, configurando insulite, e a ausência de células beta, indica o quadro histológico do DM1. Este processo inclui quatro estágios distintos: (I) pré-clínico: autoimunidade dirigida contra as células-beta, com diminuição aguda e progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; (II) início do diabetes clínico; (III) remissão transitória; (IV) diabetes associado a complicações agudas, crônicas e óbito (REWERS; KLINGENSMITH, 1997). O estágio pré-clínico é definido pela presença de auto-anticorpos contra constituintes da célula-beta pancreática, que participam da sua autodestruição. A descrição dos auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas reforçou o papel da autoimunidade na fisiopatologia do DM1 (CESARINI; MENDONÇA; FERNANDES, et al, 2003).

Uma ampla variedade de marcadores, como os anticorpos anticélulas das ilhotas, anti-insulina, anti-ácido glutâmico descarboxilase e antitirosino fosfatases, estão relacionados ao desenvolvimento do DM1. Pelo menos um desses marcadores está presente em 85-90% dos indivíduos com hiperglicemia de jejum, observada no início da doença. Auto-anticorpos anti-insulina são detectados em cerca de 50% dos pacientes diabéticos recentemente diagnosticados (REPORT, 2003). O principal auto-antígeno envolvido na patogenia do DM1 é o GAD, neuroinibidor do sistema nervoso central, a partir do L-glutamato. Duas formas são reconhecidamente expressas nos tecidos humanos: GAD65 e GAD67. Já os anticorpos anticélulas das ilhotas reconhecem receptores de membrana do tipo proteína tirosina fosfatase (PTP), ou seja, o antígeno de células de ilhotas (ICA512) ou antígeno da ilhota 2 (IA-2). Geralmente, este grupo de auto-anticorpos é detectado após o aparecimento do anticorpo anti-GAD65, e praticamente confirma o diagnóstico de DM1. O auto-antígeno IA-2B, receptor de membrana das células-beta pancreáticas, pode ser reconhecido por auto-anticorpos anti-ilhotas (WOO; LAGASSE; ZHOU, 2000).

Abaixo estão descritos os principais auto-anticorpos envolvidos no desenvolvimento do DM1:

- Anti-GAD apresenta alta prevalência no início do DM1 e tem sido detectado vários anos antes do começo da doença, sendo considerado um dos mais importantes anticorpos envolvidos na patogênese do DM1. Sua detecção acontece por meio da técnica da imunoprecipitação (125I GAD65). O anti-GAD parece ser não só um marcador de autoimunidade pancreática, mas também de outras comorbidades autoimunes nessa população (SERFATY, 2010).

- Anti- ICA é realizado pela técnica de fluorescência indireta, é um marcador de DM1 e a presença deste anticorpo é indicativa de atividade da doença. O ICA está positivo em 80% dos DM1 com < 5 anos, porém a sua sensibilidade cai após 5 anos do diagnóstico (SESTERHEIM; SAITOVITCH; & STAUB, 2016).

Anti- IAA é um anticorpo que pode ocorrer de forma espontânea ou após uso de insulina e apresenta positividade aproximada de 100% nos diabéticos com menos de 5 anos do diagnóstico, passando para 62% nos diabéticos com 5-15 anos de doença e 15% após 15 anos de diagnóstico. O radioimunoensaio é usado para o diagnóstico precoce de DM1 e o ELISA é usado para avaliar os anticorpos produzidos contra a insulina exógena (MARASCHIN; et al, 2010).

Embora o efeito patogênico destes autoanticorpos não esteja bem caracterizado, sua detecção possibilita rastrear indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento da doença. Doenças autoimunes como o DM1 envolvem a interação de diferentes subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos. Entre estas populações celulares, estão incluídos os linfócitos CD4+

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica

e CD8+, células B, células natural killer (NK), macrófagos e células dendríticas, que desempenham importante papel na geração da resposta auto-imune. A apresentação de auto-antígenos específicos das células beta pancreáticas pelos macrófagos e/ou células dendríticas para os linfócitos T CD4+, constitui-se como o primeiro evento no processo de auto-imunidade visto no DM1 (BALDA; PACHECO-SILVA, 2019).

Os macrófagos ativados com os autoanticorpos secretam citocinas que induzem a migração celular e estimulam vários tipos celulares a secretarem radicais livres muito tóxicos às células beta-pancreáticas. Durante o processo de insulite, que parece ocorrer com maior força em ilhotas onde existam células beta metabolicamente ativas, os linfócitos TCD8+ são as células principais. Tais linfócitos, após reconhecimento dos auto-antígenos pancreáticos, efetuam a destruição das células-beta por citólise através da liberação de perforinas e granzimas, e também por indução de apoptose. Dessa maneira, macrófagos, linfócitos TCD4+ e linfócitos TCD8+ atuam em conjunto na destruição das células beta pancreáticas (FERNANDES; et al, 2005).

O linfócito TCD4+ ativado secreta várias citocinas, cuja principal ação é gerar a proliferação e a diferenciação de linfócitos T e de outras células, incluindo linfócitos B e macrófagos. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) por células apresentadoras de antígeno e células T, auxilia a iniciação e a duração da resposta inflamatória e autoimune no DM1. Os linfócitos B também participam da patogenia do DM1, seja apresentando auto-antígenos, preferencialmente o GAD ou, ainda, como plasmócitos secretores de auto-anticorpos. Ao longo do tempo, as células beta vão diminuindo em número, assim como a intensidade do processo inflamatório. A suscetibilidade ao DM1 é herdada, e há um risco aumentado que é observado em parentes em primeiro grau de uma pessoa afetada pela doença, porém, 85% de casos novos não abrange tal linhagem familiar (SOUZA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Os pacientes com DM1 geralmente são HLA-DR3 ou HLA-DR4, uma característica demonstrada por outras doenças auto-imune órgãos-específicas. Presume-se a possibilidade de uma infecção como fator desencadeante da destruição auto-imune das células secretoras de insulina, dentre os vírus supostamente envolvidos, encontra-se os vírus da rubéola, citomegalovírus e retrovírus. Acredita-se que a evolução do DM1 não é aguda e sim um processo de autoagressão de evolução lenta que provavelmente se desenvolve durante anos numa fase pré-clínica (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Os fatores genéticos conhecidos, até a ocasião, podem ser responsáveis por no máximo 65% a 70% dos casos de DM1 e não explicam o aumento no número de casos nas últimas décadas. Esses dados lembram a importância de fatores ambientais no processo patogênico do DM1. Este aumento está relacionado ao baixo índice de infecções durante a infância. Os fatores ambientais mais implicados são a dieta e virose. O sedentarismo e a obesidade, cuja incidência vem crescendo, são fatores que até podemos chamar de ambientais, e predispõe a ocorrência conjunta, de resistência à insulina e auto-imunidade anti-ilhotas em alguns pacientes (DIB; TSCHIEDEL; NERY, 2008).

Os sintomas decorrentes do aumento da glicemia são sede excessiva, aumento do volume urinário e do número de micções, fadiga, fraqueza, tonturas, visão borrada, aumento de apetite e perda de peso. Estes sintomas clássicos do DM1 muitas vezes passam despercebidos e tendem a ir se

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica

agravando o que causa complicações mais severas e agudas. Os sintomas das complicações que ocorrem secundariamente, envolvem alterações visuais, circulatórias, digestivas, renais, urinárias, neurológicas, dermatológicas, ortopédicas e problemas cardíacos. As duas principais complicações agudas do DM1 são a cetoacidose diabética, e a hipoglicemia (BRASIL, 2013).

**CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste estudo de revisão abordamos vários fatores intrínsecos que induzem a agressão de diversos auto-anticorpos às células-beta das ilhotas pancreáticas e o detalhado e importante papel das células apresentadoras de antígenos, linfócitos T e linfócitos B, bem como fatores ambientais na imunopatogênese do DM1. O entendimento progressivamente mais detalhado da patogenia da doença culminará com estratégias terapêuticas cada vez mais efetivas.

Palavras Chave: Diabetes mellitus/etiologia; Autoanticorpos; Diabetes mellitus tipo1; Autoimune; Fisiopatologia.

Keywords: Diabetes mellitus/etiology; Autoantibodies; Diabetes mellitus type1; Autoimmune; Pathophysiology.

**REFERÊNCIAS**

BALDA, CA; PACHECO-SILVA, A .. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. Rev. Assoc. Med. Bras. São Paulo, v. 45, n. 2, p. 175-180, abril de 1999. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42301999000200015&lng=en&nr=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301999000200015&lng=en&nr=iso)>. acesso em 28 de junho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 160 p. : il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36).

CESARINI PR, MENDONÇA E, FERNANDES V, et al. Prevalência dos marcadores imunológicos anti-GAD e antiIA2 em parentes de primeiro grau de diabéticos do tipo 1 em amostra da população da grande São Paulo. Rev Assoc Méd Bras. 2003;49:395-400.

CHIANG JL, KIRKMAN MS, LAFFEL LM, PETERS AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.

DIB, Sergio Atala; TSCHIEDEL, Balduino; NERY, Marcia. Diabetes melito tipo 1: pesquisa à clínica. Arq Bras Endocrinol Metab , São Paulo, v. 52, n. 2, p. 143-145, mar. 2008. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000427302008000200001&lng=en&nr=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302008000200001&lng=en&nr=iso)>. acesso em 16 de julho de 2019.

FERNANDES, Ana Paula Morais e cols. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus tipo 1. Rev. Latino-Am. Enfermagem , Ribeirão Preto, v. 13, n. 5, p. 743-749, outubro de 2005. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010411692005000500020&lng=en&nr=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010411692005000500020&lng=en&nr=iso)>. acesso em 15 de julho de 2019.

MARASCHIN, Jorge de Faria et al. Classificação do diabete melito. Arq. Bras. Cardiol. São Paulo, v. 95, n. 2, p. 40-46, agosto de 2010. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2010001200025&lng=en&nr=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001200025&lng=en&nr=iso)>. acesso em 15 de julho de 2019.

**Evento:** XXVII Seminário de Iniciação Científica

REWERS M, KLINGENSMITH GJ. Prevention of type 1 diabetes. *Diabetes Spectr.* Vol 10, Nº 4, 1997; 282-292.

SALES-PERES, Silvia Helena de Carvalho et al . Estilo de vida em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 21, n. 4, p. 1197-1206, Apr. 2016. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141381232016000401197&lng=en&nr m=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232016000401197&lng=en&nr m=iso)>. Access on 24 June 2019

SERFATY, Fabiano Marcel et al . Implicações clínicas da persistência de anti-GAD positivo e peptídeo C detectável em pacientes com diabetes melito tipo 1 de longa duração. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 54, n. 5, p. 449-454, 2010 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302010000500004&lng=en&nr m=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000500004&lng=en&nr m=iso)>. access on 28 June 2019.

SESTERHEIM, P., SAITOVITCH, D., & STAUB, H. L. (2007). Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. *Scientia Medica*, Poto Alegre, v. 17, n. 4, p. 212-217.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-  
imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arq Bras Endocrinol Metab* , São Paulo, v. 52, n. 2, p. 166-180, mar. 2008. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000427302008000200004&lng=en&nr m=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302008000200004&lng=en&nr m=iso)>. acesso em 24 de junho de 2019.

SOUZA, A., ALBERNAZ, A., & SOBRINHO, H. (2016). Diabetes Melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 1, p. 53-65.

REPORT of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. The Expert Committe on the diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl.1): s5-20.

WOO W, LAGASSE JM, ZHOU Z, et al. A novel highthroughput method for accurate, rapid, and economical measurement of multiple type 1 diabetes autoantibodies. *J Immunol Methods*. 2000;244:91-103.