

DIABETES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

DIABETES: A LITERATURE REVIEW

Izabel Ferreira de Miranda¹

Sarah Silva Costa Barros²

Pedro Lívio Gomes Moura³

Ana Luíza de Lima Gonçalves⁴

Mateus Celso Fernandes Monteiro⁵

Elizabeth Maria Neves Silva Souza⁶

Júlia Almeida Saraiva⁷

Carlos Alberto Feitosa dos Santos⁸

Hellen Gabriely Machado de Albuquerque⁹

Gabriel Oliveira Ferro¹⁰

Resumo: A diabetes mellitus surge em consequência da resistência à insulina ou diminuição de sua produção. Este trabalho consiste em analisar os diversos fatores imunológicos e fisiopatológicos da diabetes mellitus. Esta é uma revisão bibliográfica.

1 Médica - UNIFACISA

2 Centro Universitário Santo Agostinho (TERESINA-PI). Enfermagem

3 Graduando em Medicina, Faculdade Santa Maria Cajazeiras/Paraíba

4 Centro Universitário Maurício de Nassau - Recife - PE. Medicina

5 Medicina - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (Faculdade de Medicina do Mucuri)

6 Medicina - Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

7 Medicina - UNIFOR

8 Universidade Ibirapuera - UNIB/São Paulo

9 Médica - UNIFACISA

10 Médico - UNIFACISA



ca, descritiva, qualitativa, tendo como fonte de pesquisar livros, diretrizes e artigos no acervo pessoal dos autores e internet. No caso do diabetes mellitus tipo I seu desenvolvimento se dá por alterações genéticas localizadas principalmente no cromossomo 6 resultando em reações imunológicas mediadas por citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α no sentido de atacar diretamente as ilhotas pancreáticas, diminuindo a população de células produtoras de insulina. Em contrapartida, no diabetes mellitus tipo II, é o tecido adiposo, secretor das mesmas citocinas inflamatórias que agem antagonizando a insulina, apesar de ser observado grande associação com hereditariedade e algum fator genético ainda não esclarecido. Esse aumento da reatividade do sistema imunológico impacta ainda em associação com outras

doenças imunomediadas, quadro mais grave e aumento da resposta inflamatória em doenças infecciosas. Concluímos a partir da pesquisa realizada, a importância do fator genético e imunológico envolvido na diabetes mellitus abrindo portas para criação de novos tratamentos e também maior cuidado com os doentes visto sua maior morbidade.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. anticorpos. antígenos. ilhota pancreática. células β -pancreáticas. linfócitos. citocinas. insulina.

Abstract: Diabetes mellitus arises as a result of insulin resistance or a decrease in its production. This work consists of analyzing the various immunological and pathophysiological factors of diabetes mellitus. This is a bibliographic, descriptive, qualita-



tive review, having as a source of researching books, guidelines and articles in the authors' personal collection and internet. In the case of type I diabetes mellitus, its development occurs through genetic alterations located mainly on chromosome 6, resulting in immunological reactions mediated by inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α in the sense of directly attacking the pancreatic islets, reducing the population of producing cells of insulin. On the other hand, in type II diabetes mellitus, it is the adipose tissue, which secretes the same inflammatory cytokines that act by antagonizing insulin, despite a strong association with heredity and some genetic factor that has not yet been clarified. This increased reactivity of the immune system also impacts in association with other immune-mediated diseases, a more se-

vere condition and an increase in the inflammatory response in infectious diseases. We conclude from the research carried out, the importance of the genetic and immunological factor involved in diabetes mellitus opening doors for the creation of new treatments and also greater care for patients given their greater morbidity.

Keywords: Diabetes mellitus. antibodies. antigens. pancreatic islet. pancreatic β -cells. lymphocytes. cytokines. insulin.

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus é uma doença multifatorial caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente da ausência ou do comprometimento da ação da insulina (SENIO et al., 2010; REINEHR, 2013). O diabetes



pode ser classificado em Diabetes tipo I, Diabetes tipo II e Diabetes gestacional, este último é caracterizado por uma hiperglicemia diagnosticada durante a gravidez, geralmente de caráter não contínuo, podendo retornar anos depois (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Os termos diabetes tipo 1 e tipo 2 são utilizados para a classificação com base na etiologia. No diabetes tipo 1 ocorre uma destruição das células beta do pâncreas causada por um processo autoimune, desencadeado por associação entre fatores genéticos e ambientais que induzem uma autorreatividade do sistema imunológico (DAVINI; SILVA, 2008; SENIO et al., 2010). Acomete principalmente crianças e adolescentes e possui um início abrupto, sendo frequentemente observado um processo de acidose metabólica devido a ausência

da insulina e por isso o paciente torna-se insulino dependente (LUCENA, 2007).

No Diabetes tipo 2, não há reação autoimune e portanto destruição das células beta do pâncreas. Ela é caracterizada por uma resistência à insulina que pode ser provocada pelo acúmulo de tecido adiposo dificultando sua ação, pois os adipócitos secretam maiores concentrações de TNF-alfa e IL-6 que são antagonistas da insulina (CAMPOS et al., 2006). Ainda que exista uma forte influência hereditária (de causa multigênica) Reinehr (2013) afirma que os fatores ambientais tem um grande potencial de influência. Embora sua incidência seja prevalente na fase adulta, em pessoas com mais de 40 anos (LUCENA, 2007), de acordo com Reinehr (2013), sua prevalência vem aumentando consideravelmente em crianças e



adolescentes.

Os distúrbios metabólicos causados pelo Diabetes estão associados a diversas complicações que acometem pequenos vasos, podendo causar retinopatia, nefropatia e neuropatia; doenças cardiovasculares, perda da acuidade visual, maior susceptibilidade à infecções e gangrena, acidente vascular cerebral e doença arterial oclusiva das extremidades inferiores o que pode levar a amputações (REINEHR, 2013; LUCENA, 2007; CAMPOS, 2006). Estas complicações constituem as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes diabéticos. Estima-se que em 2025, 5,4% da população mundial apresentará diabetes (FERREIRA, 2009).

DESENVOLVIMENTO

PÂNCREAS

1. Diminuição das células beta nas ilhotas de Langerhans;

2. Diretamente ligado à autoimunidade;

3. Aumento das MHC tanto classe I como classe II;

4. Variados antígenos;

5. Reação cruzada.

Dois auto anticorpos despertaram maior interesse dos pesquisadores: anticorpos contra antígenos citoplasmáticos da célula da ilhota pancreática e anticorpos contra a insulina.(BALDA & PACHECO-SILVA, 1999). O risco de desenvolvimento do diabetes tipo 1 na presença desses anticorpos parece variar na dependência do título de anticorpos, ou seja partículas antigênicas são misturadas com distintas



diluições de soro da paciente e observa-se a precipitação e aglutinação da reação antígeno-anticorpo, e da idade do indivíduo pesquisado, chegando-se a conclusão de que há maior risco em indivíduos de faixa etária mais baixa e com títulos altos de anticorpos.(BALDA & PACHEC0-SILVA, 1999).

Outra teoria que acarreta no diabetes tipo 1 é destruição das ilhotas pancreáticas por reação cruzada, que ocorre entre os antígenos das ilhotas e antígenos exógenos. Porém, tal relação ainda precisa ser validada. Um possível exemplo deste fato é a reação entre proteína do leite de vaca e um antígeno protéico de 69 kd presente nas ilhotas.(BALDA & PACHEC0-SILVA, 1999).

TIPOS DE DIABETES

- Tipo 1 (ou insulino

dependente): anteriormente conhecido como infanto-juvenil, aparece geralmente em menores de 25 anos.Ao contrário do que se imaginava a evolução da doença não é aguda e sim um processo de autoagressão de evolução lenta, a qual provavelmente se desenvolve durante anos numa fase pré-clínica (BALDA & PACHEC0-SILVA, 1999). Seus pacientes são dependentes do uso de insulina pois a produção dessa após anos se torna nula. Há uma predisposição genética devido à presença de antígenos do complexo HLA (antígeno leucocitário humano). Portanto este tipo constitui uma doença autoimune. De difícil controle, se houver sua evolução o paciente pode apresentar cetoacidose diabético, coma diabético e êxito letal (BALDA & PACHEC0-SILVA, 1999).

- Diabetes Tipo 2 (ou não



insulino dependente), também conhecida como diabetes com o início da maturidade, geralmente se inicia após os 40 anos. 80% pacientes são obesos com predomínio do sexo feminino. Fatores ambientais associados com uma predisposição genética estão relacionados a esse tipo de diabetes. Não há evidências da origem deste tipo de diabetes com antígenos de histocompatibilidade ou com alterações imunológicas (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

- Diabetes secundária é sempre causada por outra condição (que não a genética) ou evento. A exemplo da fibrose cística, neoplasia maligna do pâncreas, pancreatemia, efeitos adversos de fármaco ou intoxicação.

- Diabetes gestacional ocorre no período gestacional como o nome sugere, e o início ou diagnóstico é diabetes melli-

tus ou intolerância a glicose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Ocorre em casos de predisposição genética. Essa forma de diabetes altera muito o meio em que se desenvolve o concepto. Detectam três vezes mais malformações congênitas e o parto pré-termo é 10 vezes mais frequente.

SUSCETIBILIDADE GENÉTICA

Múltiplos genes contribuem para a Diabetes Mellitus tipo 1 A (DM1A) que é a DM tipo 1 de maior frequência, onde mais de 20 loci conferem suscetibilidade no locus IDDM, localizados no cromossomo 6,11,1 e 2 (6,9-11) e no sistema HLA (locus IDDM 1), onde os genes do MHC com maior risco relativo se encontram, relacionados com 3 a 50 principais genótipos, os quais podemos citar genes do locus



MHC classe I (HLA locus A, B e C), classe II (HLA locus DR, DQ e DP) e classe III, além de genes não-MHC (BALDA & PACHECO-SILVA, 1999).

Segundo ABBAS (2011), entre 90% a 95% das pessoas caucasianas com DM tipo I, apresentam HLA-DR3, ou DR4, ou ambos, em contraste com 40% dos indivíduos normais, e 40% a 50% dos pacientes são heterozigotos DR3/DR4, em contraste com 5% dos indivíduos normais.

O mecanismo pelo qual o MHC atua na predisposição do DM1A não está completamente elucidado, sendo uma hipótese a deleção de clones linfocitários autorreativos no TIMO (SESTERHEIM et al, 2007).

Outros tipos de DM tipo 1 podem estar relacionados à:

-INS-VNTR (locus IDDM2) - Segundo maior locus de susceptibilidade para o

DM1A, denominado IDDM2, situa-se na região 5' do gene da insulina (INS), no cromossomo 11p15, em uma região de 4,1 kb que abrange o gene da insulina, o da tirosina hidroxilase, o do fator de crescimento insulina-símile IGF-2 (9,19) e contribui com 10% da susceptibilidade genética para a doença.

-CTLA-4 (locus IDDM12) - Outra região relacionada ao DM1 está localizada no cromossomo 2q33 e contém os genes das moléculas CTLA-4, CD28 e ICOS, em desequilíbrio de ligação, mas a associação foi confirmada para o gene CTLA-4 (locus IDDM12) (6,8,9) e inúmeros polimorfismos do gene CTLA4 têm sido associados ao DM1A.

-PTPN22 – não receptor tipo 22 da proteína Tirosina fosfatase-no cromossomo 1p13, codifica a proteína tirosina fos-



fatase, que é expressa primariamente nos tecidos linfóides, também chamada Lymphoid-TyrosinePhosphataseLyp). Lyp é uma proteína intracelular que interage com a quinase reguladora negativa Csk, formando um complexo que inibe a ativação de células T.

- SUMO4 (locus IDDM5) -Na região genômica do locus IDDM5, cromossomo 6q25, o polimorfismo 163 A > G no domínio CUE do gene SUMO4, com troca do aminoácido metionina por valina (M55V), tem alta associação com DM1A;

-NEUROD1 (loci IDDM7, IDDM12 e IDDM13) - O gene NEUROD1, cromossomo 2q31-35, correspondente aos loci de suscetibilidade IDDM7, IDDM12 e IDDM13, codifica um fator de transcrição para o gene da insulina expresso no pâncreas e está envolvido no desenvolvi-

mento das ilhotas pancreáticas;

- Receptor da Vitamina D (VDR) - A vitamina D é reconhecida por sua ação imunomoduladora. A 1,25 dihidroxivitamina D3 estimula a fagocitose e a morte de bactérias e reduz a capacidade de apresentação de antígenos pelas células dendríticas in vitro e a produção de citocinas. Os polimorfismos do gene do receptor da vitamina D também têm sido estudados como marcadores da suscetibilidade genética do DM1A, com resultados diversos (SILVA, MORY & DAVINI, 2008).

HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV

Ocorre através da lesão tecidual devido a uma indução de inflamação pelos linfócitos T CD4+ TH1 reativos a antígenos das ilhotas pancreáticas (in-



cluindo insulina) recrutados e ativados pela ação de citocinas, ou diretamente pela morte das células-alvo, que sofrem citólise pela ação da CTL CD8+ com produção local de citocinas (TNF e IL-1), que leva a morte celular direta, além da produção de auto anticorpos contra as ilhotas pancreáticas.

IMUNIDADE CELULAR

A Diabetes Melitus tipo 1 auto imune (DM1A) ocorre de uma alteração no equilíbrio nos mecanismos de tolerância aos antígenos próprios. Há uma evidente destruição das células β -pancreáticas em um processo denominado insulite. As células secretoras de insulina são os maiores alvos desta desregulação imunológica pois estão em maior número, justificando o fato de que as células produtoras de ou-

tros hormônios como glucagon e somatostatina, também presentes nas ilhotas pancreáticas, serem poupadas deste processo (BALDA, CA et al, 1999). Histologicamente, a DM1A é caracterizada por um infiltrado inflamatório composto de linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas (SILVA, M 2008).

Os linfócitos são as células do corpo responsáveis pelo reconhecimento e distinção de antígenos específicos portanto, são as células responsáveis pela imunidade específica (BALDA, CA et al, 1999). Os linfócitos podem ser divididos em subclasses importantes:

- Linfócitos B: responsáveis pela produção de anticorpos → imunidade humoral

- Linfócitos T: medeiam e participam da resposta celular específica.

- Linfócitos “Natural



Killer” ou células NK: capaz de lisar células tumorais ou infectadas sem que haja o estímulo específico

Os linfócitos T ainda podem ser divididos em duas populações:

- Linfócitos T CD4+: auxiliares ou “helper”
- Linfócitos T CD8+: citotóxicos

Os linfócitos T CD8+ são as células mais abundantes no processo de insulite. Esse processo ocorre expressivamente nas áreas em que existem células β metabolicamente ativas, isto é, que estão secretando insulina. À medida que o processo inflamatório vai reduzindo, essas células também vão diminuindo em número (BALDA, CA et al, 1999). Isso confirma o fato de que quando é feito o diagnóstico dessa pa-

tologia, apenas 10% dessas células são encontradas. As demais células das ilhotas pancreáticas não são atingidas, e persistem produzindo glucagon (células- α) e somatostatina (células- Δ) (SILVA, M 2008).

Os linfócitos precisam de um apresentador para que sejam capazes de reconhecer um antígeno e desencadear uma resposta específica. A molécula responsável por essa apresentação é o MHC (Complexo de Histocompatibilidade). As moléculas apresentadoras de antígeno (MHC) da classe I expoe esses antígenos aos linfócitos T CD8+ enquanto que as de classe II apresentam aos linfócitos T CD4+ (BALDA, CA et al, 1999). Algumas pesquisas indicam que o MHC classe I está mais presente nas células beta das ilhotas enquanto o MHC classe II é encontrado no endotélio vascular e nos macrófagos



(BALDA, CA et al, 1999).

O linfócito TCD4+, quando ativado, secreta citocinas entre elas a IL-2 que atua como uma coestimuladora dele mesmo, do linfócito TCD8 e também do Linfócito B, além da secreção de citoquinas como interleucina 1 (IL-1), interferon g (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) culminando na morte de células β (SILVA, M 2008). Já o linfócitos T CD8+, principal linfócito destruidor das células β causam a citólise através da liberação de perforinas e granzimas, e também por indução de apoptose. (BALDA, CA et al, 1999).

As células β também atuam como apresentadoras de antígeno, importantes para expansão eficiente de células T-CD4+. Desse modo, no DM1A, além da perda da tolerância pelas células T, há também perda da tolerância pelas células B, que

expressam imunoglobulinas auto-reativas. A presença de auto-anticorpos contra vários tecidos no DM1A pode ser resultado dessa alteração.

IMUNIDADE HUMORAL

O antígeno específico da célula β ainda não é específico, mas os auto-anticorpos contra componentes das células β foram detectados no soro dos pacientes diabéticos recém-diagnosticados e de indivíduos que posteriormente desenvolveram a doença (SILVA, M 2008). Esses anticorpos são pesquisados para esclarecer o mecanismo fisiopatogênico e como possíveis marcadores precoces da DM1A (BALDA, CA et al, 1999).

Os marcadores humorais mais importantes na agressão são os anticorpos antiinsulina (IAA), antiilhotas de Langerhans



citoplasmático (ICA), antienzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD65) e antiproteína de membrana com homologia às tirosino-fosfatases ou antiantígeno 2 do insulinoma (anti-IA2).

- Anticorpos antiinsulina (IAA): predomina nas crianças, principalmente do sexo masculino. São encontrados em soros de pacientes que estão em uso de insulina e nesses casos não serve como marcador específico

- Antiilhotas de Langerhans citoplasmático (ICA): anticorpo da classe IgG. É dirigido a várias estruturas celulares ao mesmo tem, por isso não é exclusivo das células β .

- Antienzima descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD65): pode ser associado facilmente a outras doenças autoimunes além do diabetes e sua presença não indica evolução rápida da patologia.

- Antiproteína de membrana com homologia às tirosino-fosfatases ou antiantígeno 2 do insulinoma (anti-IA2): indica rápida progressão da doença. (SILVA, M 2008).

Alguns aspectos relacionados com a participação destes antígenos merecem destaque. Os autoanticorpos tendem a desaparecer com o tempo, com exceção do anti-GAD65 que mantém constante mesmo com a progressão da doença. Além de que a frequência destes anticorpos se mantém elevada nos primeiros 5 anos da patologia (SILVA, M 2008).

A resposta tardia destes anticorpos está associada à progressão mais agressiva dessa doença e esses anticorpos podem participar de reações cruzadas entre respostas contra antígenos exógenos e antígenos pancreáticos a exemplo da proteína do



leite de vaca. (BALDA, CA et al, 1999).

TRATAMENTO

O tratamento efetivo do DM1 requer a reposição exógena da insulina, visando restringir os níveis glicêmicos para valores mais próximos da normalidade, reduzindo de forma nítida a morbidade e a mortalidade desses pacientes. Para que a terapia seja mais segura e eficaz, faz-se necessário medir a glicemia capilar, a fim de acompanhar o efeito do tratamento e detectar o surgimento de hipoglicemias. Esta medida deve ser feita no mínimo quatro vezes ao dia, antes do café da manhã, almoço, jantar e antes de dormir (MEDCURSO, 2014).

A insulina é administrada por via subcutânea e está disponível em diversas formulações. A insulina do tipo regu-

lar proporciona duração de ação que vai de 3 a 8 horas, enquanto outras formas de insulina são absorvidas mais lentamente e, conseqüentemente, apresentam efeitos que duram de 10 a 48 horas. Geralmente, o paciente portador da forma grave de DM1, recebe uma só dose de uma das insulinas com ação prolongada a cada dia (de modo a aumentar seu metabolismo dos carboidratos), e quantidades adicionais diárias de insulina regular conforme aumento do nível da glicose sanguínea. Assim cada paciente recebe tratamento com padrões individualizados. (GUYTON & HALL, 2011).

CONCLUSÃO

Com o avanço das pesquisas em estabelecer as reações imunológicas relacionadas a diabetes, foi possível desen-



volver tratamentos eficazes mas também notou-se a predisposição dos indivíduos afetados desenvolver doenças autoimunes bem como formas mais graves de outras doenças com componentes imunológicos envolvidos, como é o caso da COVID-19, na qual, o infectado que já apresenta circulação e metabolismo da glicose insuficientes mas também apresentará uma resposta imunológica exacerbada. Somando-se o envelhecimento da população, piora dos hábitos de vida e dieta rica em carboidratos, é possível prever o perfil das doenças crônicas mais prevalentes no futuro bem como os desafios que a medicina preventiva e curativa enfrentará.

REFERÊNCIAS

BALDA, C. et al. Aspectos imunológicos do Diabetes Melotus

Tipo 1. Revista de Associação Médica Brasileira, v.2, n.45, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica: Diabetes Mellitus, Brasília, 2006.

CAMPOS, K. et al. Obesidade e Resistência à insulina, v.34, n.9, 2006.

DIB, S. Heterogeneidade do diabetes melito tipo 1. ArqBrasEndocrinolMetab, São Paulo, v.52, n.2, p.205-218. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=000427302008000200008&lng=en&nrm=iso>. accesson 30 May 2015.

FERREIRA, C. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede pública de saúde - análise a partir do sistema Hiperdia. Arquivo Brasileiro



de Endocrinologia, 2009.

Vol. 3, 2014.

FIGUEIREDO, D. M. E RABELO F. L. A. Diabetes insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus Diabetes insipidus: main aspects and comparative analysis with diabetes mellitus. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/4344/3648>>. Acesso em: 30 maio. 2015

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 12^a ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011.

LUCENA, J. Diabetes Melitus tipo 1 e tipo 2. São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/jbsl.pdf>>

MEDCURSO. Endocrinologia: Diabetes mellitus e Obesidade.

M, SILVA; M, DAVINI. Marcadores Genéticos e Auto - Imunes do Diabetes Melito Tipo 1: da Teoria para a Prática. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabólica, v.52, n.2, 2008.

P, SESTERHEIM; D, SAITO-VITCH; H, STAUB. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patologia auto-imune. Scientia Médica, v.17, n.4, 2007.

REINEHR, T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. World Journal of Diabetes, v.6, n.4, 2013.

SEINO, Y. et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Journal of diabetes investigation, v.5, n.1, 2010.

