

DIABETES MELLITUS TIPOS 1 E 2 E ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

DIABETES MELLITUS TYPES 1 AND 2 AND IMMUNE ASPECTS

Edna da Silva Cardim¹
Juliana de Souza Vieira Moraes²
Marcia Pereira Barros³
Patrícia Miorin Argentino⁴

RESUMO: A diabetes *mellitus* caracteriza-se como uma doença crônico-degenerativa, tendo como principal sintoma um quadro permanente de hiperglicemia. É considerada uma epidemia mundial devido à crescente incidência e dificuldade de cura. A alta prevalência de diabetes e suas complicações indicam a necessidade de investimentos na prevenção e no controle da doença. Sendo assim, o objetivo do presente artigo é apresentar as principais características do diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, assim como os mecanismos imunológicos envolvidos nessa doença, identificando as possíveis causas, tratamentos e formas de prevenção. Desse modo, foi realizada uma revisão da literatura especializada para a análise descritiva sobre os dados compilados, os quais estão publicados em revistas científicas e na base de dados de universidades brasileiras. Verifica-se que os elementos imunológicos envolvidos no desenvolvimento do diabetes *mellitus* ainda não foram determinados pelas pesquisas, porém se evidencia que fatores genéticos, ambientais e relacionados ao estilo de vida exercem influência sobre a instalação da doença.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Imunologia. Autoanticorpos.

ABSTRACT: Diabetes mellitus is characterized as a chronic degenerative disease, with permanent hyperglycemia as its main symptom. It is considered a worldwide epidemic due to the increasing incidence and difficulty in curing. The high prevalence of diabetes and its complications indicates the need for investments in preventing and controlling the disease. Therefore, the objective of this article is to present the main characteristics of type 1 and type 2 diabetes mellitus, as well as the immunological mechanisms involved in this disease, identifying the possible causes, treatments and forms of prevention. Therefore, a review of specialized literature was carried out for descriptive analysis of the compiled data, which are published in scientific journals and in the database of Brazilian universities. It appears that the immunological elements involved in the development of diabetes mellitus have not yet been determined by research, but it is clear that genetic, environmental and lifestyle-related factors influence the onset of the disease.

Keywords: Diabetes mellitus. Immunology. Autoantibodies.

¹ Discente, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

² Discente, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

³ Discente, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU).

⁴ Docente, Graduada em biomedicina e licenciatura plena em ciências biológicas pela Universidade Bandeirante de São Paulo, possui mestrado pelo Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) - Departamento de Microbiologia - Universidade de São Paulo (USP). Com experiência em laboratório de Análises Clínicas e docência.

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é classificado como uma doença crônica não transmissível, de grande abrangência no mundo. Pesquisas recentes consideram o DM como uma epidemia mundial por causa de sua crescente incidência e da dificuldade de cura, tornando-a um complexo desafio para os sistemas de saúde pública de diversos países (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10063; SOUZA, 2018, p. 17). Segundo a *International Diabetes Federation* (2017), estima-se a existência de 425 milhões de diabéticos no mundo, tendo-se a previsão de que “até 2045 este número crescerá aproximadamente 48%, chegando-se a cerca de 629 milhões de pessoas diabéticas em todo o planeta” (GOMES; ACCARDO, 2019, p. 01). Calcula-se também que cerca de 4,6 milhões de mortes por ano sejam decorrentes dos efeitos do diabetes mellitus, tornando-o a terceira maior causa de mortes no mundo (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10064).

O DM atinge cerca de 10 milhões de pessoas no Brasil, sendo diagnosticados em torno de 500 novos casos diariamente. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo IBGE e pelo Ministério da Saúde em 2014, o DM apresenta maior incidência em pessoas do sexo feminino e um aumento da prevalência com o avanço da idade (SOUZA, 2018, p. 20). Os estudos classificam esta doença crônica em tipos 1 e 2, sendo o tipo 2 o mais comum, uma vez que apresenta relação direta com o sedentarismo, a obesidade e a alimentação rica em açúcares e gorduras. A desinformação associada ao sedentarismo e aos maus hábitos alimentares pode contribuir para o agravamento do quadro da doença (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10064).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica, autoimune, crônico-degenerativa e que se caracteriza pela destruição das células beta do pâncreas, as quais são responsáveis pela produção de insulina, resultando em uma deficiência completa na produção e atividade desse hormônio. Essa incapacidade provoca queda nos níveis plasmáticos de insulina e um quadro permanente de hiperglicemia, que só é reversível com o uso de insulina exógena (ABREU, 2019; SABINO *et al.*, 2023).

Atualmente, a DM1 representa cerca de 5-10% de todos os casos de diabetes no mundo, afetando mais de 34 milhões de pessoas. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2018), o DM1 representa 90% dos casos diagnosticados na infância. Estima-se que 96.100 crianças menores que 15 anos desenvolvem DM1 por ano, sendo que há um número de 586.000 crianças e adolescentes portadoras dessa doença no mundo. Relacionando os dez países com maior prevalência de casos de DM1, o Brasil ocupa o terceiro lugar, com previsão de um aumento anual de 3,0% (ABREU, 2019, p. 9).

Os sintomas clínicos característicos da DM₁ incluem poliúria (micção frequente), polidipsia (sede excessiva), polifagia (aumento do apetite) e perda de peso não intencional (SABINO *et al*, 2023, p. 24241). O diagnóstico é um estágio fundamental na gestão eficaz desta doença crônica autoimune. Para alcançar esse diagnóstico, há vários testes e critérios amplamente reconhecidos e adotados nos laboratórios e pesquisas. Um dos primeiros testes realizados é o de glicose no sangue em jejum, o qual exige que o paciente não consuma alimentos ou bebidas, exceto água, por no mínimo 8 horas. Se em duas ocasiões distintas os níveis de glicose em jejum estiverem iguais ou acima de 126 mg/dl, isto indica a presença de diabetes. Outro teste importante é o da Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), que analisa a média dos níveis de glicose no sangue durante 2 a 3 meses. Um resultado igual ou superior a 6,5% é um sinal de DM₁. Além disso, a constatação de anticorpos autoimunes, como os anti-ilhotas pancreáticas ou anti-insulina, é altamente indicativa desse tipo de diabetes (ABREU, 2019, p. 9-10; SABINO *et al*, 2023, p. 24244).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM₂), anteriormente conhecido como diabetes não insulino-dependente, caracteriza-se principalmente pela resistência à ação da insulina e a deficiência relativa de insulina. Os pacientes podem manter ainda alguma capacidade de produção de insulina, porém seus níveis são baixos em relação às concentrações de glicose no corpo e ao grau de resistência à insulina. A perda da sensibilidade à insulina faz com que o pâncreas precise aumentar a quantidade de produção desse hormônio a fim de controlar o nível de açúcar na corrente sanguínea. Os pacientes com DM₂ não são dependentes de insulina para sobrevivência imediata, mas muitos deles necessitarão de terapia com insulina para o controle glicêmico ideal ao longo da vida (RODRIGUES, 2022, p. 19-20).

Diferentemente do DM₁, o tipo 2 é considerado uma doença crônica que pode ser prevenida ou ter o seu desenvolvimento adiado. Além de fatores genéticos, o desenvolvimento da doença está associado a diversos fatores demográficos, socioeconômicos, comportamentais, ambientais e de saúde.

O diabetes mellitus tipo 2 é considerado uma epidemia e corresponde por aproximadamente 90% de todos os casos de diabetes. Estimativas apontam que no ano de 2010, 285 milhões de indivíduos com mais de 20 anos viviam com diabetes no mundo e, em 2030, esse número pode chegar a 439 milhões. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil ocupa a quarta posição entre os países com o maior número de diabéticos, cerca de 11,9 milhões em 2013. O envelhecimento da população, a crescente prevalência da obesidade e do sedentarismo e os processos de urbanização são considerados os principais fatores relacionados

ao aumento da incidência e prevalência do diabetes mellitus tipo 2 em todo o mundo (COSTA *et al.*, 2017, p. 2).

O DM₂ pode ser insidioso no começo e muitas vezes assintomático. Por esse motivo, é comum que a suspeita da doença se dê a partir de uma complicação tardia. No entanto, os principais sinais e sintomas clínicos que levantam a suspeita de DM₂ são: poliúria (condição em que o indivíduo urina mais do que o normal e em quantidades excessivas), polidipsia (sede excessiva, que também pode ser acompanhada por secura temporária ou prolongada da boca) e polifagia (fome excessiva ou aumento do apetite não associado a realização de exercícios intensos ou outras atividades extenuantes) e perda significativa, involuntária ou persistente de peso (RODRIGUES, 2022, p. 30-31).

O diagnóstico do DM₂ é realizado a partir da detecção de hiperglicemia, que pode ser feito a partir dos exames de glicemia casual, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em duas horas (TTG) e, em alguns casos, hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Os exames são realizados nessa ordem, segundo o critério de rastreamento. No caso de indisponibilidade de alguns exames, como TTG-75 g e/ou HbA_{1c} pode ser repetida a glicemia em jejum para obter confirmação de diagnóstico (RODRIGUES, 2022, p. 30-31).

A DM pode causar diversos sintomas e complicações nos pacientes ao longo da vida, tais como: problemas de visão (retinopatia), nos rins (nefropatia), neurológicos (neuropatia), cefaleia, inquietude, irritabilidade, palidez, sudorese, taquicardia, confusões mentais, desmaios, convulsões e até mesmo o coma, caso não esteja sob controle. O tratamento inadequado ou a ausência de tratamento da doença aumentam as chances de ocorrerem complicações como, por exemplo, problemas de coagulação sanguínea, insuficiência renal, nefropatia diabética, retinopatia diabética, problemas na cicatrização, podendo resultar em amputação de membros. Os diabéticos também podem desenvolver complicações vasculares, neurológicas e infecciosas, como as doenças coronárias aceleradas, doença cerebrovascular e perdas sensoriais. Devido à capacidade imunológica diminuída, os pacientes estão mais suscetíveis às infecções de pele, do trato urinário e manifestações bucais (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10066).

MÉTODO

O presente artigo baseia-se na pesquisa descritiva de natureza qualitativa a partir da revisão bibliográfica de dissertações e artigos, publicados em revistas científicas brasileiras, que tratam sobre os tipos 1 e 2 de diabetes *mellitus*, relacionando-os com os mecanismos

imunológicos. Desse modo, realizamos uma revisão da literatura sobre a imunologia da DM₁ e imunologia da DM₂.

Para a pesquisa, utilizamos acervos de periódicos disponíveis nas bases de dados *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico. Os descritores utilizados nas buscas foram: diabetes mellitus, tipos de diabetes, imunologia e diabetes. Após a seleção do material, procedemos à leitura e ao registro dos dados obtidos, visando a síntese e a análise dos principais aspectos abordados pelos pesquisadores.

REFERENCIAL TEÓRICO/RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diabetes *mellitus* distingue-se por dois tipos: tipos 1 e 2, cujas diferenças apresentam-se nos sintomas, no tratamento e na população atingida (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10066).

Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM₁)

Na DM₁ ocorre uma busca constante pela regulação dos níveis de glicose no sangue (ABREU, 2019; SABINO *et al.*, 2023). A ausência de insulina impossibilita que a glicose seja transportada para o meio intracelular, resultando em uma elevação crônica nos níveis sanguíneos e um quadro permanente de hiperglicemia (SABINO *et al.*, 2023, p. 24241).

Segundo Fernandes *et al.* (2005, p. 744), esse diabetes caracteriza-se por ser uma doença autoimune órgão-específica, pois decorre da destruição seletiva das células betapancreáticas – que produzem insulina – por meio da infiltração crescente de células inflamatórias, sobretudo por linfócitos T auto-reativos.

Ainda que o DM₁ seja objeto de estudo de diversas pesquisas, não há um consenso acerca dos mecanismos específicos que fazem parte dos processos de iniciação, progressão e destruição autoimune das células beta (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 54). No entanto, estudos epidemiológicos indicam que essa doença é multifatorial, pois abrange a resposta imunológica, os fatores genéticos predisponentes e a influência do meio ambiente na destruição das células-beta produtoras de insulina (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 213).

O DM₁ pode se desenvolver em pessoas de qualquer faixa etária, apesar de ser mais comum entre crianças e jovens adultos, abaixo dos 20 anos de idade. Atinge cerca de 0,3% das populações caucasianas, com pico de início da doença entre os 11 e 12 anos de idade (FERNANDES *et al.*, 2005, p. 744). As populações negras e asiáticas, por sua vez, têm menor incidência no desenvolvimento do DM₁.

Aspectos imunológicos do diabetes *mellitus* tipo 1

A progressão natural do DM₁ abrange quatro fases distintas: (I) pré-clínica: autoimunidade dirigida contra as células-beta, com diminuição aguda e progressiva da resposta insulínica à glicose intravenosa ou oral; (II) começo do diabetes clínico; (III) remissão transitória; (IV) diabetes relacionado a complicações agudas, crônicas e óbito. Ou seja, os estudos indicam que a evolução do DM₁ não é aguda, mas um “processo de autoagressão lenta” que possivelmente se desenvolve durante anos, em uma etapa pré-clínica (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 213).

Nesse processo, o sistema imunológico acomete equivocadamente as células-beta (β). Assim, pouca ou nenhuma insulina é liberada para o organismo, logo a glicose mantém-se no sangue ao invés de ser transportada para o meio intracelular onde transforma-se em energia. O DM₁ é o tipo mais agressivo e provoca emagrecimento de modo acelerado, “causando destruição autoimune das células β das Ilhotas de Langerhans, produzindo anticorpos contra insulina, tecidos glutâmicos, descarboxilase e contra tirosina fosfatase e, conseqüentemente, os indivíduos não produzem a insulina”, provocando a hiperglicemia (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10067).

As pesquisas apontam que a fase pré-clínica se caracteriza pela presença de auto-anticorpos contra constituintes da célula-beta pancreática, as quais participam da sua autodestruição. Auto-anticorpos anti-insulina (insulin autoantibodies-IAA) são identificados em cerca de 50% dos indivíduos diabéticos recentemente diagnosticados, sendo mais comuns em crianças do que entre jovens e adultos (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214).

Dessa forma, a descrição dos auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas demonstrou o papel da autoimunidade na fisiopatologia do DM₁. Por outro lado, a literatura especializada ainda desconhece o papel da insulina como auto-antígeno, bem como o local ou como a insulina é processada e apresentada ao sistema imune adaptativo (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214).

Outros marcadores também estão relacionados com o desenvolvimento do DM₁, tais como: anticorpos anticélulas das ilhotas (I-CAs), antiinsulina (IAAs), antiácido glutâmico descarboxilase (GAD-65) e antitirosino fosfatases IA-2 e IA-2B. De modo geral, detecta-se pelo menos um desses marcadores em 85-90% dos pacientes com hiperglicemia de jejum, constatada no início da doença. Doenças autoimunes como o DM₁ também incluem a interação de diversas

subpopulações de linfócitos e células apresentadoras de antígenos como, por exemplo, os linfócitos CD₄⁺ e CD₈⁺, células B, células matadoras naturais (NK – natural killer), macrófagos e células dendríticas, os quais exercem uma função importante na produção da resposta autoimune (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214).

Os três principais auto-anticorpos presentes no desenvolvimento do DM₁ são o anti-GAD, anti-ilhota ICA e anti-insulina IAA. O primeiro tem alta prevalência no começo do DM₁ e pode ser averiguado por diversos anos antes da instalação da doença, sendo considerado um dos mais importantes antígenos envolvidos na patogênese, pois o anticorpo contra enzima ácido glutâmico decarboxilase (GAD) apresenta-se como um dos auto-antígenos das células beta pancreáticas. A anti-ilhota – ICA também indica o desenvolvimento da doença e aparece em 80% dos diabéticos com período de DM₁ inferior a 5 anos, mas a sua sensibilidade diminui depois de 5 anos do diagnóstico. A Anti-insulina – IAA é um anticorpo que ocorre de modo espontâneo ou depois do uso de insulina, sendo um marcador de positividade próxima a 100% nos pacientes com menos de 5 anos do diagnóstico, passando para 62% nos diabéticos com 5 a 15 anos de doença e diminuindo em 15% após 15 anos de diagnóstico. A técnica da imunofluorescência indireta, o método de detecção do anticorpo antiGAD e o radioimunoensaio são importantes para o diagnóstico de DM₁ (autoanticorpos), assim como a anti-insulina ELISA (ensaio indireto) que analisa a dosagem quantitativa de anticorpos da classe IgG anti-insulina exógena, ou seja, a insulina aplicada pelo paciente (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214.)

Os modelos animais experimentais do diabetes são utilizados em diversas pesquisas a fim de obter informações que possam aprimorar o conhecimento a respeito da patogênese do DM₁. Nesses modelos, os camundongos *non-obese diabetes* (NOD) são os mais usados no estudo da doença espontânea em todo o mundo, pois nestes animais a destruição das células produtoras de insulina assemelha-se àquela observada em seres humanos (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 54; SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214).

As pesquisas em camundongos constataram que as células dendríticas convencionais residentes no pâncreas e os macrófagos reconhecem, capturam e processam autoantígenos provenientes de células beta pancreáticas mortas – que pode ser causada por apoptose fisiológica, mediada por infecção ou produtos tóxicos - transportam os autoantígenos para os linfonodos drenantes e os apresentam para os linfócitos T antígeno-específicos, provocando uma resposta imune celular específica (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 57).

Células dendríticas podem facilmente capturar autoantígenos advindos da destruição das células beta das ilhotas pancreáticas, processá-los e apresentá-los para as células T antígeno-específicas a nível de órgãos linfoides secundários (linfonodos drenantes). A ativação de células T CD₄⁺ pelas células dendríticas contribui para a ativação de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico (NO), enzimas proteolíticas que podem contribuir para a imunopatogenia da doença. A apresentação cruzada de antígenos das células beta pancreáticas pelas células dendríticas, na presença de citocinas pró-inflamatórias secretadas por células T CD₄⁺, pode colaborar para a ativação de células T CD₈⁺ pelas células dendríticas, contribuindo para o processo de citotoxicidade das ilhotas pancreáticas (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 58).

Assim, análises imunohistoquímicas de tecido pancreático demonstram que os primeiros tipos celulares a infiltrarem as ilhotas de Langerhans são as células dendríticas e os macrófagos, causando o processo de insulite. A presença de auto-antígenos específicos das células beta pancreáticas pelos macrófagos e/ou células dendríticas para os linfócitos T CD₄⁺ apresenta-se como o primeiro evento no processo de auto-imunidade visto no DM1. Os macrófagos ativados secretam citocinas que provocam a migração celular e promovem vários tipos celulares a secretarem radicais livres extremamente tóxicos às células beta-pancreáticas. Durante o processo de insulite, que parece acontecer com maior intensidade em ilhotas nas quais existem células beta metabolicamente ativas, os linfócitos TCD₈⁺ são as células predominantes. Estes linfócitos, após reconhecimento dos auto-antígenos pancreáticos, suscitam a destruição das células-beta por citólise por meio da liberação de perforinas e granzimas, assim como por indução de apoptose (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214-215; SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 58).

Os linfócitos T CD₈⁺ são considerados o tipo celular mais relevante envolvido na destruição autoimune das ilhotas pancreáticas. Estes linfócitos, após o reconhecimento do autoantígeno pancreático associado à molécula MHC de classe I, realizam a destruição das células beta citotoxicidade através da liberação de perforina e granzima, assim como induzem a apoptose celular. Assim, durante o processo inflamatório decorrente da lesão das células beta, os macrófagos, linfócitos T CD₄⁺ e linfócitos T CD₈⁺ atuam, sinergicamente, na destruição das células beta pancreáticas (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 60; SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 215).

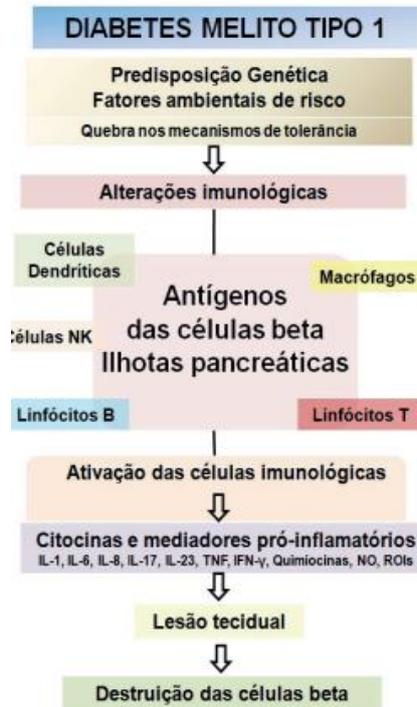
O linfócito TCD₄⁺ ativado secreta diversas citocinas, cuja principal função é promover a proliferação e a diferenciação de linfócitos T e de outras células, inclusive de linfócitos B e

macrófagos. A liberação de citocinas pró-inflamatórias promove a iniciação e a continuidade da resposta inflamatória e autoimune no DM1. Os linfócitos B também participam da patogênese do DM1, seja apresentando auto-antígenos, preferencialmente a ácido glutâmico descarboxilase 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 (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 215; SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 60).

As pesquisas também indicam que as células NK são leucócitos sanguíneos potencialmente envolvidos na patogênese do DM1, dada a sua capacidade de destruir as células-alvo por citotoxicidade, assim como interagem com as células apresentadoras de antígenos e células. As NK reconhecem células-alvo através de moléculas específicas na superfície dessas células e, quando ativadas, degranulam induzindo apoptose das células-alvo, principalmente por meio da produção e secreção de perforina e granzima. Tendo em vista que as células NK constituem a principal fonte de IFN- γ da imunidade inata, uma citocina pró-inflamatória ativadora de macrófagos e células T, os estudos indicam a hipótese de que o seu impacto fisiopatológico sobre o DM1 é o de modular a agressividade do ataque imunológico e a taxa de progressão do DM1, sobretudo no processo de insulite (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 58; SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 214).

A suscetibilidade ao diabetes *mellitus* tipo 1 é herdada. Observa-se um risco maior em parentes de primeiro grau de um indivíduo afetado pela doença. No entanto, 85% de casos novos não compreendem essa linhagem familiar. Além do aspecto genético, os fatores ambientais mais investigados no DM1 classificam-se em três categorias: infecções virais (citomegalovírus, rubéola, caxumba, sarampo), dieta precoce na infância (amamentação *versus* introdução alimentar precoce de ingredientes do leite de vaca, cereais e glúten), deficiência na suplementação de vitamina D e toxinas (pesticidas, nitratos). Outros elementos não genéticos, que exercem influência sobre a doença, abrangem administração de vacinas, estresse emocional, sazonalidade, agentes sanitários, aspectos climáticos e acesso aos cuidados de saúde (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007, p. 215-216, SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016). Esses fatores desencadeantes do DM1 e a base imunopatogênica do DM1 estão representados de maneira resumida no esquema abaixo.

Figura 2: Representação esquemática da base imunopatogênica do DM1



Fonte: SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 56.

A partir da redução e da supressão funcional da população de células beta pelo processo inflamatório, a falta de insulina impossibilita que os tecidos do corpo usem, de modo adequado, a glicose necessária para sustentar o seu funcionamento fisiológico. Apesar dos avanços nas preparações de insulina disponibilizadas, o adequado controle glicêmico em pessoas com DM1 continua sendo dificultoso e os distúrbios patológicos da doença, devido ao controle desajustado da glicemia, ainda são complicação muito comuns.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Estima-se que 471 milhões de indivíduos serão afetados por DM até 2040, em todo o mundo. A maior parcela possivelmente desenvolverá o tipo 2 da doença (DM2), uma vez que este é o de maior prevalência e abrange cerca de 90-95% dos casos de Diabetes Mellitus.

Apesar de se desenvolver em diferentes faixas etárias, o DM2 afeta principalmente a população adulta a partir dos 40 anos de idade. O padrão de prevalência dessa doença difere-se conforme os grupos étnicos, países e grupos regionais, mas apresenta uma relação direta com o modo de vida ocidental (sedentarismo e distúrbios frequentes como dislipidemia e hipertensão

arterial sistêmica), o padrão genético, o envelhecimento populacional, as mudanças no estilo de vida, os altos índices de obesidade e a dieta ocidental hipercalórica. Segundo Souza (2018, p. 17),

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é considerado um problema de saúde pública em diversos países (Figura 1) e tem o potencial de se tornar uma pandemia em poucas décadas, uma vez que apresenta altas taxas de incidência e a prevalência da doença aumentou de modo alarmante nos últimos anos. Souza destaca que, apesar dos desafios no diagnóstico do DM2, as pesquisas indicam um “aumento de 6,4 vezes na incidência da doença; com taxas de crescimento de 2,7% e 17,4% para as faixas etárias de 30 a 59 anos e 60 a 69 anos, respectivamente; em estudo multicêntrico da população brasileira adulta” (2018, p. 22).

Figura 1: Ranking dos países com maior número de indivíduos diabéticos com idades entre 20 e 79 anos, em 2015 e projeção para 2040

Posição	País	2015 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2040 Número de pessoas com diabetes
1	China	109,6 milhões (99,6 a 133,4)	1	China	150,7 milhões (138,0 a 179,4)
2	Índia	69,2 milhões (56,2 a 84,8)	2	Índia	123,5 milhões (99,1 a 150,3)
3	Estados Unidos da América	29,3 milhões (27,6 a 30,9)	3	Estados Unidos da América	35,1 milhões (33,0 a 37,2)
4	Brasil	14,3 milhões (12,9 a 15,8)	4	Brasil	23,3 milhões (21,0 a 25,9)
5	Federação Russa	12,1 milhões (6,2 a 13,7)	5	México	20,6 milhões (11,4 a 24,7)
6	México	11,5 milhões (6,2 a 13,7)	6	Indonésia	16,2 milhões (14,3 a 17,7)
7	Indonésia	10,0 milhões (8,7 a 10,9)	7	Egito	15,1 milhões (7,3 a 17,3)
8	Egito	7,8 milhões (3,8 a 9,0)	8	Paquistão	14,4 milhões (10,6 a 20,4)
9	Japão	7,2 milhões (6,1 a 9,6)	9	Bangladesh	13,6 milhões (10,7 a 24,6)
10	Bangladesh	7,1 milhões (5,3 a 12,0)	10	Federação Russa	12,4 milhões (6,4 a 17,1)

Fonte: SOUZA, 2018, p. 22.

O DM2, geralmente associado à obesidade ou ao sobrepeso, exerce impacto direto sobre as complicações cardiovasculares, podendo levar a óbitos decorrentes destas. Além disso, o DM2 serve como doença de base para distúrbios renais e neuronais, como a nefropatia e neuropatia diabética.

Aspectos imunológicos do diabetes mellitus tipo 2

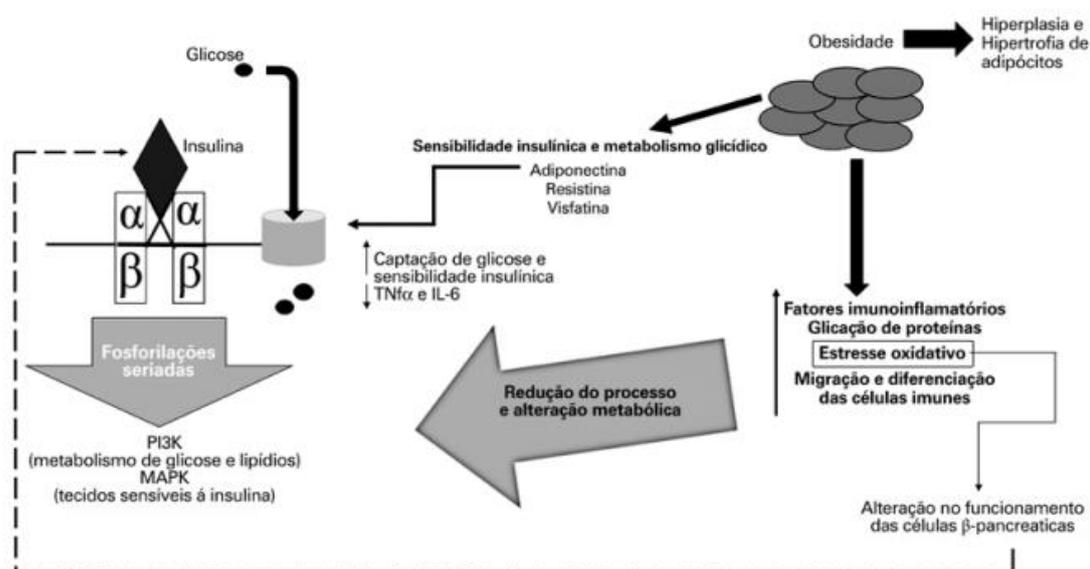
O DM2 atualmente é uma das doenças não transmissíveis mais frequentes e corresponde a 12% dos gastos totais em saúde. Esta epidemia de DM apresenta relação direta com os hábitos de vida contemporâneos, a urbanização crescente, o sedentarismo, o envelhecimento

populacional e os distúrbios frequentes na população como obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica somados à intolerância à glicose. Estes fatores contribuem para o surgimento do DM2, suas comorbidades e outras doenças crônicas (SOUZA, 2018, p. 20, 27).

Além disso, outro elemento que influi no desenvolvimento de DM2 é o indivíduo possuir progenitora portadora de diabetes gestacional ou, no caso das mulheres, ter desenvolvido este tipo de DM durante a gestação. O DM2 apresenta ocorrência de agregação familiar maior do que os outros subtipos e incidência frequente em populações geneticamente susceptíveis, demonstrando também uma possível correlação com o aumento da incidência do subtipo 1 (SOUZA, 2018, p. 24). Contudo, as pesquisas indicam que a obesidade é o principal fator de risco crítico para o desenvolvimento de DM2 (Figura 4). De acordo com Souza, apoiada em diversos estudos (2018, p. 28):

A obesidade é considerada o principal fator de risco crítico para o desenvolvimento de DM2 devido ao papel secretor do tecido adiposo, servindo como fonte de células inflamatórias e moléculas interferentes na sensibilização à insulina, como IFN- γ , IL-1 β , adipocinas e IL-6 produzidas neste tecido (JUNG; CHOI, 2014; MATHIS, 2013; OUCHI et al., 2011). O excesso de ácidos graxos livres e a liberação de adipocinas, presentes no organismo obeso, provocam falha na sinalização correta da insulina contribuindo para o estabelecimento do DM2 (JUNG; CHOI, 2014). O distúrbio da ação da insulina no tecido adiposo contribui também para anormalidades metabólicas associadas ao DM2, como hipertrigliceridemia e aterosclerose devido a defeitos no armazenamento de triglicerídeos nos adipócitos e ao aumento de ácidos graxos livres circulantes em vasos sanguíneos (KAHN; FLIER, 2000). Desta forma, a resistência insulínica é associada a diferentes distúrbios metabólicos do DM2 e juntos contribuem progressivamente para o agravamento do estado de saúde dos diabéticos (ARSA et al, 2009).

Figura 4: Quadro imunoinflamatório adiposo relacionado ao diabetes *mellitus* e resistência à insulina



Fonte: GOMES; ACCARDO, 2019, p. 03

As rápidas mudanças no estilo de vida também podem provocar um aumento súbito nas taxas de ocorrência da doença devido às interações entre o ambiente e o perfil genético da população propensa a esta modificação. Apesar do DM2 desenvolver-se com maior frequência na fase adulta, sobretudo em indivíduos a partir dos 40 anos de idade, observa-se uma incidência crescente em pessoas mais jovens, principalmente aos pertencentes a grupos étnicos suscetíveis à doença e à mudança no perfil dietético, com o aumento do consumo de bebidas açucaradas (SOUZA, 2018, p. 28). Ou seja, a interação entre fatores genéticos e ambientais cooperam para o desequilíbrio metabólico e imunológico do paciente que desenvolve o DM2, cujo componente hereditário tem grande relevância, com taxas estimadas entre 20-80%. Nesse sentido, Souza afirma que (2018, p. 28-29)

Entre os genes com participação no DM2, relatados na literatura, estão os codificantes dos receptores da insulina (IRS1 e IRS2), CAPN10 que codifica uma calpaína-10 envolvida em vastas funções celulares, TCF7L2 responsável por codificar uma proteína envolvida na homeostase da glicose e genes associados a resposta imune (ALI, 2013; GARAND et al, 2002; OH et al, 2012). A participação de alterações em genes codificantes de citocinas evidencia o desenvolvimento de modificações genéticas no sistema imune e desenvolvimento do DM2; entre estas estão diferentes polimorfismos no gene da Interleucina 10 (IL-10) presentes em grupos populacionais e étnicos específicos; polimorfismos no gene codificante do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) também apresentam associação com o DM2 em diferentes grupos populacionais (BENERJEE, 2014). Alterações nos níveis de expressão do IL6 são relacionadas à resistência insulínica e apresentam forte correlação com o risco de desenvolvimento do DM2, agindo de modo direto e indireto na regulação da glicemia (PRADHAM et al, 2001; BENERJEE, 2014).

O DM2, conforme mencionado, caracteriza-se pela hiperglicemia, inicialmente resultante da resistência à ação da insulina e comprometimento contínuo na secreção deste hormônio. A ativação do sistema imune inato e o estado inflamatório crônico de baixo grau definem-se como elementos relacionados ao surgimento do DM2.

Moléculas e células do sistema imunológico cooperam para a resistência insulínica (RI)⁵ ao mesmo tempo em que são impulsionadas por esta, participando, assim, do desenvolvimento e progressão do DM2. A RI nos tecidos alvo provoca o aumento dos níveis de glicose sérica, característica marcante do DM2, bem como promove modificações no metabolismo de outras

⁵ Segundo Souza (2018, p. 30), “os mecanismos envolvidos no estabelecimento da resistência insulínica envolvem a lipotoxicidade, decorrente ao acúmulo de triglicérides e produtos intermediários como ceramida e diacilglicerol (DAG) impedindo a correta sinalização da insulina, ao aumento da ativação da via da hexosamina e alterações mitocondriais (CEFALU, 2009; ABEL, 2010; PAGEL-LANGENICKEL et al., 2010). Este impedimento da sinalização é decorrente ao acúmulo ectópico de lipídios ou a presença intracelular de espécies lipídicas bioativas que ativam a proteína C reativa (PCR) e inibem da fosforilação da tirosina (HARDY; CZECH; CORVERA, 2012)”.

biomoléculas. A elevação da liberação de ácidos graxos livres resulta do processo de falha na sinalização insulínica, que gera “redução na supressão da lipólise e acaba por induzir a produção de triglicerídeo hepático, expansão do tecido adiposo visceral e aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias” (SOUZA, 2018, p. 30).

Os pacientes com DM₂, em estágio avançado, apresentam deficiência das células β pancreáticas como resultado da tentativa de compensação à resistência insulínica. Este processo de adaptação das células β pancreáticas - acompanhado da agressão a estas células tanto pela apoptose por estresse do retículo endoplasmático como pela ativação da via JNK ou por lipoapoptose - provoca a deficiência insulínica relativa, muitas vezes já constatada no diagnóstico de DM₂. A hiperglicemia é a consequência final da resistência e deficiência insulínica, acarretando o agravamento do desequilíbrio imunometabólico e ocasionando a evolução da doença com manifestação de comorbidades associadas.

Perspectivas terapêuticas para DM₁ e DM₂

A opção de tratamento para o paciente diabético deve ser individualizada e baseada em mudanças no estilo de vida, com adequações dos teores nutricionais da dieta, atividade física e educação em saúde, atreladas à administração de drogas hipoglicemiantes, quando necessárias. A escolha da conduta terapêutica deve estar de acordo com os princípios da Medicina Baseada em Evidências (MBE), assim como deve abranger as múltiplas anormalidades metabólicas envolvidas com o acompanhamento de diferentes profissionais da área da saúde (SOUZA, 2018, p. 24).

O diabetes *mellitus* tipo 1 é tratado com o uso de insulina, medicamentos, planejamento alimentar e exercícios físicos, os quais buscam ajudar no controle do nível de glicose do sangue (ZARDETO *et al.*, 2022, p. 10067). Com o atual desenvolvimento dos recursos terapêuticos, os pacientes com DM₁ conseguem levar uma vida quase normal a partir da administração de insulina exógena por injeções diárias, terapia contínua ou transplantes de ilhotas pancreáticas. Dessa forma, os pacientes diabéticos podem aprimorar o controle glicêmico e diminuir a incidência de complicações da doença (SOUZA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 60).

Por outro lado, o DM₂ não tem necessidade expressa da administração de insulina exógena como garantia de sobrevivência para seus portadores. A insulinização torna-se necessária somente para adequação ao controle metabólico no tratamento de pacientes que se encontram em estágio avançado de comprometimento na função das células β pancreáticas (SOUZA, 2018, p. 24).

Apesar da atuação de elementos do sistema imunológico na fisiopatologia do DM₂, o tratamento medicamentoso ou não medicamentoso baseia-se somente no controle sintomatológico e metabólico. Ou seja, a atual estratégia terapêutica busca contornar a hiperglicemia e as comorbidades relacionadas à doença, mas não considera o perfil autoimune relacionado do DM₂. Este processo é paliativo e não curativo, uma vez que não trata a causa da doença nem consegue reverter o seu quadro, mas objetiva retardar o surgimento das complicações associadas ao DM₂ (SOUZA, 2018, p. 25).

No tratamento de pacientes diabéticos, torna-se importante a avaliação da evolução do diabetes *mellitus* por meio do quadro inflamatório, comparando-o com a “distribuição de gordura corporal, obesidade e seus fatores de risco, como, por exemplo, o colesterol, bem como a glicotoxicidade, como nível de insulina e citocinas séricas, níveis de PCR, avaliação de interleucinas e marcadores imunoinflamatórios” (GOMES; ACCARDO, 2019, p. 4).

Prevenção da DM

A prevenção ao DM₁, de modo geral, é realizada com as pessoas que apresentam uma persistente resposta imune de autoanticorpos contra as ilhotas pancreáticas. Esses ensaios de prevenção abrangem o uso de nicotinamida ou terapias específicas para o antígeno. Em pesquisas com animais, a nicotinamida tem desempenho satisfatório para elevar a síntese de insulina e inibir o desenvolvimento de diabetes, caso seja administrada antes do surgimento da doença. Segundo os pesquisadores, essa terapia antígeno-específica fundamenta-se na concepção de que a adequada administração de autoantígenos diabetogênicos é capaz de controlar a resposta autoimune. Ou seja, esse tipo de terapia transforma a ação do sistema imunológico conferindo proteção ao invés de provocar uma resposta destrutiva. Os antígenos aplicados nessas pesquisas foram a insulina parenteral, insulina oral e nasal administração intradérmica de peptídeos pró-insulina e uma vacina com descarboxilase do ácido glutâmico (SOUZA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016, p. 61).

O aumento de pacientes de DM₂ tende a se elevar caso não sejam tomadas medidas preventivas, a exemplo da inserção de hábitos alimentares saudáveis, prática regular de exercícios físicos e atenção à saúde dos indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença. Desse modo, a prevenção do DM₂ deve começar com os indivíduos na fase pré-clínica da doença (prevenção primária) e com os indivíduos diabéticos (prevenção secundária) a fim de evitar a sua instauração e as complicações agudas ou crônicas, as quais foram responsáveis por cerca de 6% de todas as mortes no mundo no ano 2000. Além disso, a prevenção do DM₂ e

suas complicações contribuem para a qualidade de vida dos diabéticos, reduzindo os riscos de comorbidades e, conseqüentemente, retardando a necessidade de atenção à saúde especializada, mais onerosa tanto para o paciente como para os sistemas de saúde (SOUZA, 2018, p. 25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos observados, podemos concluir que o diabetes *mellitus* tipo 1 é uma doença autoimune de alta complexidade patogênica, que resulta da destruição das células β pancreáticas por um processo autoimune, levando à deficiência na produção de insulina. Os mecanismos imunológicos envolvidos na destruição de células β ainda não foram determinados pela literatura especializada, mas é verificado que fatores genéticos e ambientais podem provocar a liberação de autoantígenos das células β pancreáticas, tornando-os reconhecidos e capturados por macrófagos e células dendríticas que, em seguida, os apresentam para os linfócitos B e os linfócitos T, que são ativados de modo específico pelo autoantígeno e acarretam uma resposta autoimune órgão-específica capaz de destruir células β pancreáticas.

O DM2 caracteriza-se pela resistência à insulina e pela deficiência relativa na produção de insulina pelo pâncreas. Há evidências de que células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos T, podem desempenhar um papel na inflamação associada ao DM2. A presença de macrófagos nos tecidos adiposos, por exemplo, está relacionada à resistência à insulina. A presença aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-10 (IL-10), está associada à resistência à insulina e à patogênese do DM2. É importante ressaltar que a compreensão dos aspectos imunológicos do DM2 ainda está em desenvolvimento, assim como as interações entre o sistema imunológico, a inflamação e a resistência à insulina são complexas e multifatoriais. A prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 tem relação direta com o sedentarismo, o aumento de casos de obesidade, o envelhecimento da população e os processos de urbanização.

Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias para aperfeiçoar a compreensão acerca desses processos e identificar alvos terapêuticos potenciais para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2. Considerando-se as atuais estimativas e os números crescentes do diabetes *mellitus* no Brasil e no mundo, torna-se necessário o conhecimento aprofundado sobre essa doença. Identificar seus sinais e sintomas, utilizar ferramentas diagnósticas e definir esquemas terapêuticos que sejam capazes de aprimorar o controle sobre a doença e garantir uma melhor qualidade de vida aos pacientes são fundamentais aos profissionais e sistemas de saúde.

REFERÊNCIAS

ABREU, Mariana C. **Diabetes mellitus tipo 1: sinais, sintomas, diagnóstico e repercussão na criança e no adolescente.** 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina) – Centro Universitário UNIFACIGI, Munhuaçu – MG, 2019.

BERTONHI, Laura G.; DIAS, Juliana C. R. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Nutricionais Online**, v.2, n.2, p.1-10, 2018.

COSTA, Jorge de Assis. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v.16, n.3, 2011.

COSTA, Amine F. *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, p. 1-14, 2016.

FARIA, Heloisa T. G. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 1, p. 46-51, 2008.

FECHIO, J. J.; MALERBI, F. E. K. Adesão a um programa de atividade física em adultos portadores de diabetes. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 48, n. 2, p. 267-275, 2004.

FERNANDES, Ana Paula M. *et al.* Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, 13(5), p. 743-749, set./out. 2005.

FERREIRA, Carolina Maria S. N. *et al.* Diabetes mellitus tipo 1: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.8, n.5, p. 37158-37167, mai., 2022.

GOMES, Bárbara F.; ACCARDO Camila M. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. **Einstein (São Paulo)**, 17(1), p. 1-5, 2019.

MARÇAL, Danilo F. S. Efeitos do exercício físico sobre diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática de ensaios clínicos e randomizados. **Journal of Physical Education**, v. 29, p. 1-14, 2018.

MALTA, Deborah C. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, n. 51, jun. 2017.

MARTINS, Maria *et al.* Efeito de intervenção dietética sobre fatores de risco associados ao diabetes melito e à hipertensão arterial em idosos sedentários. **Revista Brasília Médica**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 3, p. 292-299, 2010.

MASSUCATTI, Laís Ângelo; PEREIRA, Roberta A.; MAIOLI, Tatiane U. Prevalência de diabetes gestacional em unidades de saúde básica. **Revista de enfermagem e atenção à Saúde**, v.1, n.1, p.70-79, 2012.

Ministério da Saúde. Estratégias para o Cuidado Da Pessoa Com Doença Crônica: Diabetes Mellitus [Internet]. 10 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Brasil; 2013. 160 p. (Cadernos da Atenção Básica n 36). Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_ca_b36.pdf. Acesso em: 3 abr. 2024.

MOREIRA, R.C. *et. al.* Vivências em família das necessidades de cuidados referentes à insulino terapia e prevenção do pé diabético. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 29, n. 2, p. 283-91, jun. 2008.

MUZY, J. *et. al.* A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. 1-18, 2021.

MUZY, J. *et. al.* Oferta e demanda de procedimentos atribuíveis ao Diabetes Mellitus e suas complicações no Brasil. **Ciência saúde coletiva**, v. 27, n. 4, abr. 2022.

OLIVEIRA, José E. P.; MILECH, Adolpho, Oliveira JEP. **Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu; 2004.

OLIVEIRA, Laura S. de; VIEIRA, Brenda G. A importância do controle da diabetes como forma de prevenção e tratamento da retinopatia diabética no idoso. **Anais do Congresso de Geriatria e Gerontologia do UNIFACIG**. 2021. Disponível em: <https://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/congressogeriatria/article/view/2568>. Acesso em: 3 abr. 2024

PEREIRA, Júlia A *et. al.* Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 49, 2020.

RODRIGUES, Jéssica M. **Caracterização da população com Diabetes Mellitus tipo 2 e avaliação da atenção à saúde no Brasil**. 2022. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2022.

SABINO, Izadora Marina de O. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1 - uma revisão abrangente sobre a etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 5, p. 24239-24249, set./out. 2023.

SANTOS, E. C. B. *et. al.* O cuidado sob a ótica do paciente diabético e de seu principal cuidador. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 3, p. 397-406, 2005.

SANTOS, Isabel Cristina R. V., Prevalência e fatores associados a amputações por pé diabético. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 3007-3014, 2013.

SEIXAS, Aline. M. F. F.; MOREIRA, Alana. A.; FERREIRA, Eleonora. A. P. Adesão ao tratamento em crianças com diabetes Tipo 1: insulino terapia e apoio familiar. **Rev. SBPH**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 62-80, dez. 2016.

SESTERHEIM, Patricia; SAITOVITCH, David; STAUB, Henrique L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 212-217, out./dez. 2007.

SILVA, Luzia *et al.* Efeito do treinamento físico aeróbio para pessoas idosas com diabetes mellitus e seus familiares cuidadores. **Revista Temática Kairós Gerontologia**, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 127-143, 2011.

SOUSA, Aucirlei A. de; ALBERNAZ, Alessandro Caetano; SOBRINHO, Hermínio Mauricio R. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 53-65, jan./jun. 2016.

SOUZA, Anna Paula de O. **Avaliação do perfil de expressão de genes da via modulatória do FOXP3 em diabetes mellitus tipo II**. 2018. Dissertação (Mestrado em Biologia Aplicada à Saúde) – Centro de Biociências - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

TORRES, Heloisa de C. *et al.* Intervenção educativa para o autocuidado de indivíduos com diabetes mellitus. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 4, n. 24, p. 514-519, 2011.

ZARDETO, Giuliana *et al.* Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.2, p. 10062-10075, fev. 2022.