

DIABETE MELITO

NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Sonir R. Antonini

Livre-Docente / Professor Associado

Endocrinologia da Criança e do Adolescente

Departamento de Puericultura e Pediatria

antonini@fmrp.usp.br



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

***Diabetes mellitus* ou diabete melito**

Histórico

Papiro de Ebers:

Tratado importante sobre doenças do Egito Antigo

- Egito, 1700- 1350 AC

...pacientes que emagrecem, sentem uma sede contínua e urinam em abundância. O tratamento incluía folhas de hortelã, dieta e apelos a Ísis e Osíris.

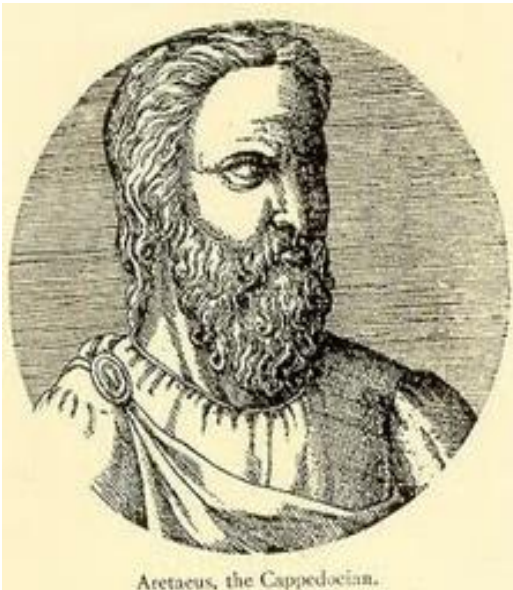


Diabete melito – Histórico

- 1500 ac até 1650: não se totalmente diferencia o diabetes dos vários estados poliúricos.

-Scribonio (47 DC): doença da sede

-Areteu da Capadócia (70 DC)



“...terrível enfermidade onde a carne e os membros se derretem em urina...”

Termo **Diabaineim** (“atravessar”) → **“Diabete”**

Diabete melito – Histórico

- **Brünner – 1682:** pancreatectomia levava ao Diabetes
- **Wyatt e Dobson;** açúcares redutores na urina
- **Marshall:** hálito cetônico
- **Chevreur, 1815:** glicose na urina



David Teniers

- **Bouchard (sec. XIX):**dieta muito restrita em carboidratos prolongava a sobrevida
- **Claude Bernard, Kekulé e Paul Langherans:**
Fisiologia: gliconeogênese hepática, metabolismo glicídico, o papel das ilhotas pancreáticas.

Tratamento do DM1 – Histórico

A “descoberta” (extração / purificação) da insulina e seus primórdios

Toronto – 1921/1922

Banting, Best (22a), Collip e Macleoid



Primeiros testes em cães diabéticos



Leonard Thompson 12 anos, diabético em estado terminal se recupera após receber pela primeira vez uma injeção de insulina.



Prêmio Nobel de
Medicina, 1923



Diabetes mellitus – Histórico

Estação original de extração de insulina de Banting & Best



Primeira insulina comercial
~ 1930



1978 (1982)

A produção de insulina por tecnologia de DNA recombinante é obtida



DIABETE MELITO NA CRIANÇA E NO ADOLESCENTE

FORMAS CLÍNICAS

- **TIPO 1:** geralmente de origem auto-imune (1A)
 - **TIPO 2:** frequência aumentando em adolescentes obesos
 - **MODY**
 - **NEONATAL**
 - **Diabete lipoatrófico**
-

DIABETE MELITO NEONATAL

- **QUANDO SUSPEITAR:** início de diabetes até 6 meses de vida.
 - Transitório ou Permanente
 - Não é uma variante do DM tipo 1
 - Doença monogênica
 - Mutações inativadoras nos genes:
 - *ABCC8*: codifica o receptor Sur1
 - *KCNJ11*: codifica a proteína Kir6.2
 - *INS*: codifica a insulina
 - Demais genes
-

DIABETE MELITO NEONATAL

Sulfonylrea Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Due to G53D Mutation in the *KCNJ11* Gene

Improvement in glycemic control
and neurological function

LUCIMARY C. GURGEL, MD¹
FELIPE CRISPIM, BSC¹
MARIA HELENA S. NOFFS, MSC²
ERICH BELZUNCES, BSC²
MARCIO A. RAHAL, MD²
REGINA S. MOISÉS, MD, PHD¹

Universidade Federal de São Paulo

DIABETES CARE, VOLUME 30, NUMBER 11, NOVEMBER 2007

Case Study

Nature Reviews Endocrinology **6**, 347-351 (June 2010)

Reevaluation of a case of type 1 diabetes mellitus diagnosed before 6 months of age

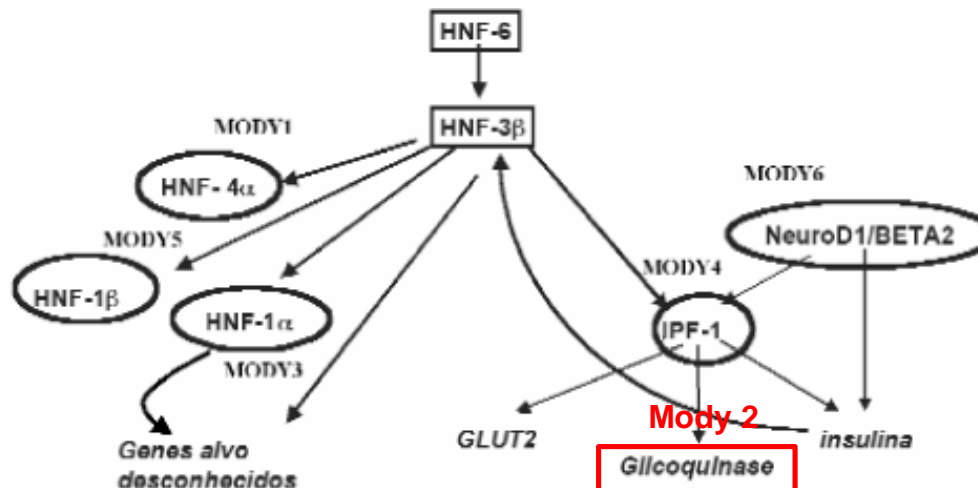
MANAGEMENT:

Treatment with high-dose oral glibenclamide replaced insulin treatment. Good glycemic control was achieved with levels of HbA(1c) consistently below 6.5% and no hypoglycemia.

DIABETE MELITO tipo MODY

Características Clínicas

- **Início precoce** (geralmente antes dos 25 anos de idade)
- **Herança Autossômica Dominante** - **critério clínico: 3 gerações afetadas**
- **Estima-se que 2 a 5 % de todos os diabéticos tenham DM MODY**
- **3% dos pacientes com DM2 e até 5-10% dos pacientes diagnosticados com DM1 podem ter DM MODY.**
- **Defeito na Secreção de Insulina**



DM MODY - subtipos

Mody 2: 20 - 60 % dos casos

Mody 3:

*Oliveira, Furuzawa & Reis
Arq Bras Endoc, 2002*

Figura 1 - Interrelação funcional dos fatores de transcrição expressos nas células β-pancreáticas e seus genes alvo.

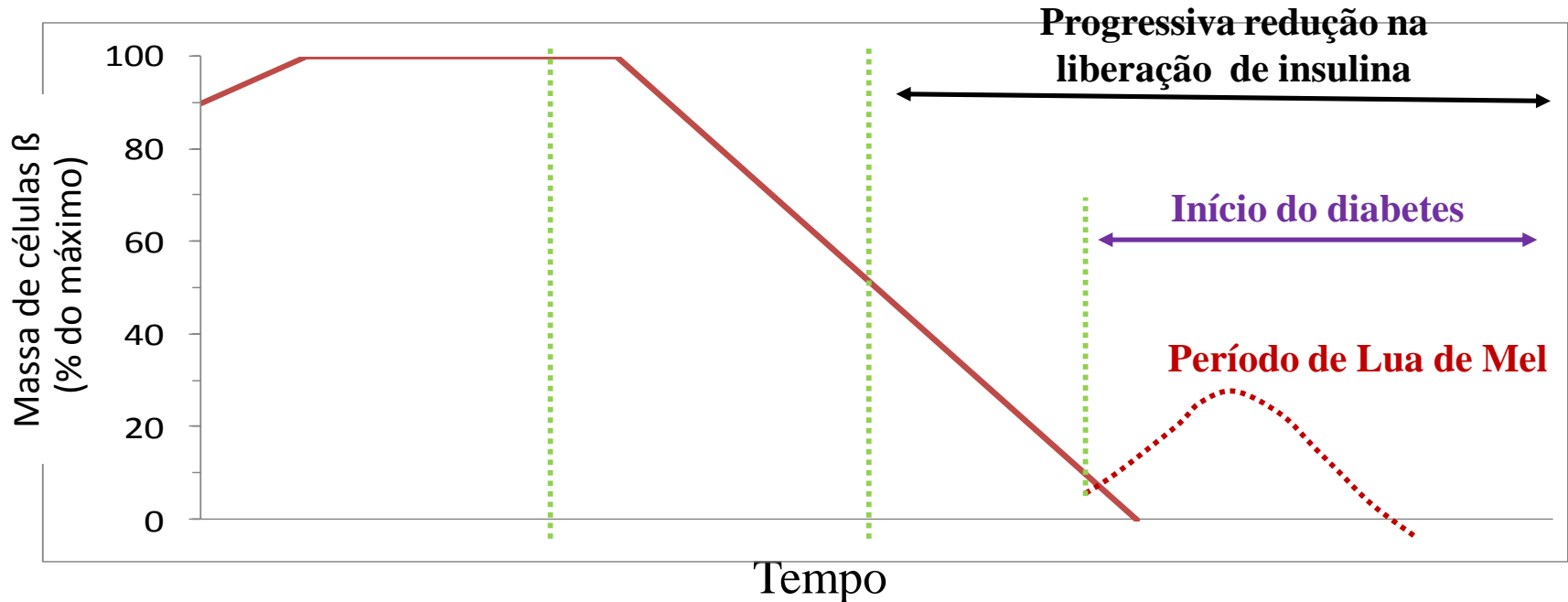
Diabete melito tipo 1 (DM1)

- **Destruição da célula beta, geralmente de natureza autoimune**
- **Deficiência absoluta (ou quase absoluta) de insulina**

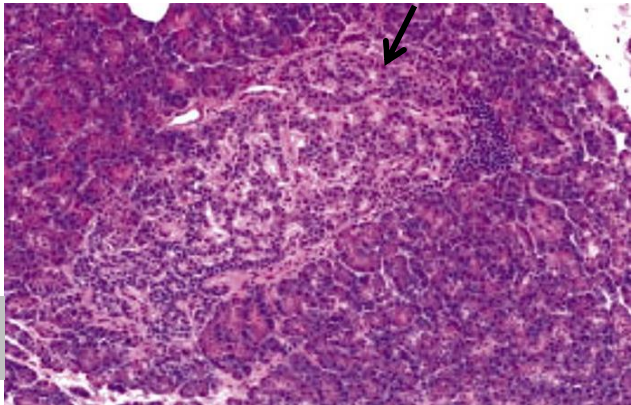
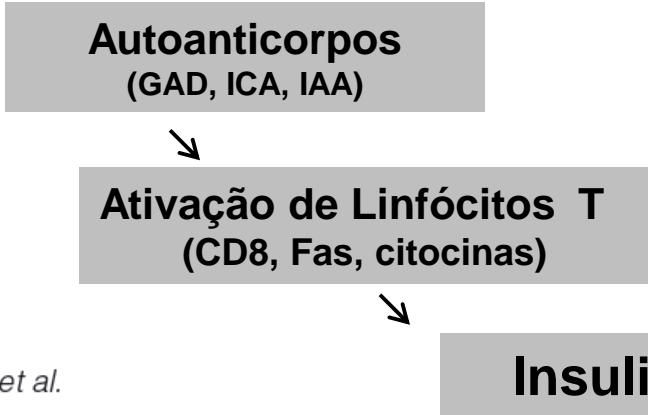
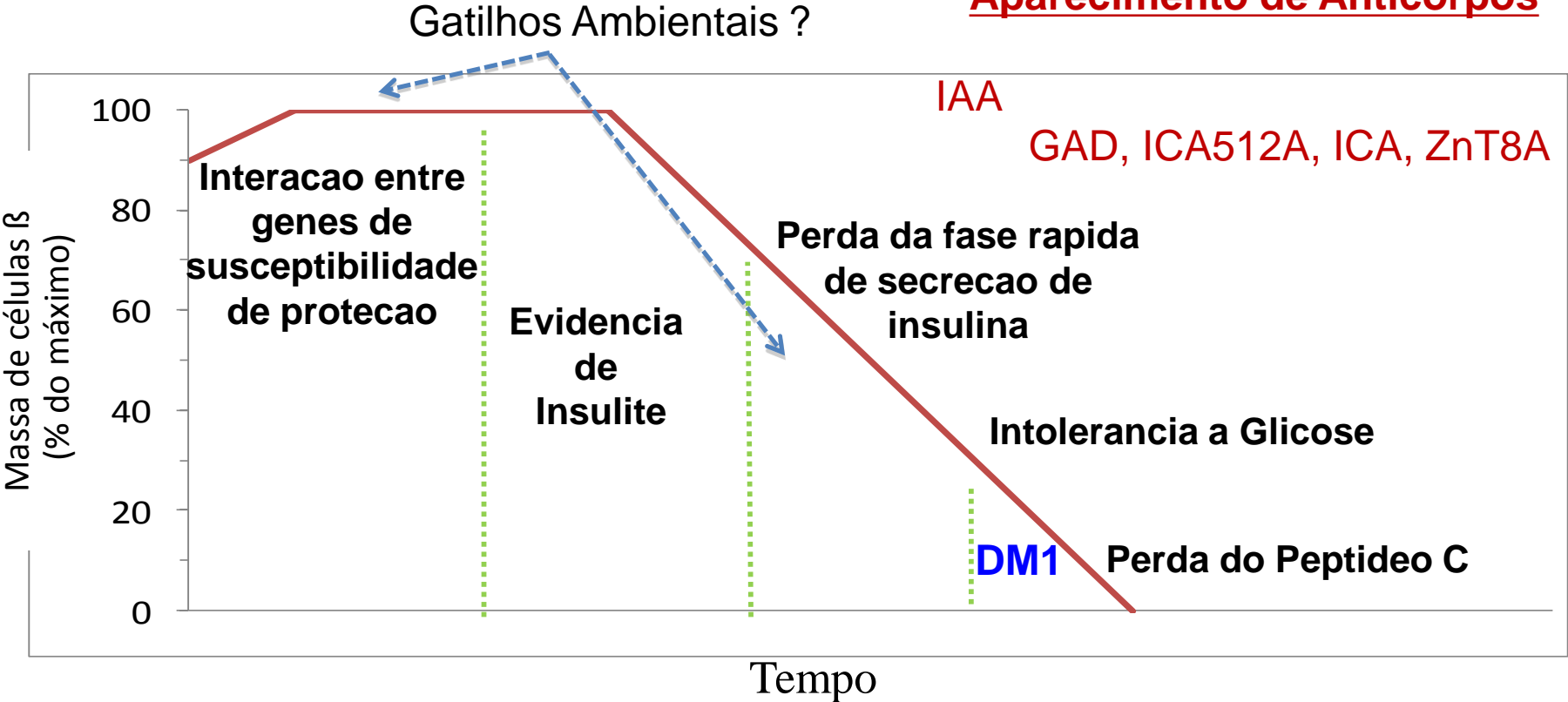
DM1 - História natural / Etiopatogenia

← Predisposição Genética

← Anormalidades Imunológicas →



Aparecimento de Anticorpos



DM1 - Etiologia

- A causa básica da DM1 é a diminuição gradual da secreção de insulina
- Falência das células beta-pancreáticas: destruição mediada pelo sistema imunológico, em indivíduos predispostos.

FATORES GENÉTICOS

LOCUS / GENE	Risco
HLA: Haplótipos DR3-DQ2 e DR4-DQ8	19 x maior que a população geral
Polimorfismos no gene da insulina: <i>INS VNTR</i> – Classe I	? - maior
Polimorfismo TRP→ARG no gene <i>PTPN22</i>	1,7 x maior
Vários outros loci (<i>CTLA4</i> , <i>SUM04</i> , <i>FOXp3</i>)	? ? - maior

DM1 - Associação com outras doenças autoimunes

TRIAGEM DE ROTINA

++++ **Tireoidite de Hashimoto, Graves, Doença celíaca, Doença de Addison, Anemia Perniciosa, etc**

- Polimorfismo no gene da insulina: classe I **INS-VNTR** (*DM1 específico*)
- Polimorfismo no gene **CTLA-4** (*DM1 e DAT- Graves e Hashimoto*)
- Polimorfismo no gene **PTPN22** (*DM1, LES, AR e DAT*)

DOENÇA	ANTICORPO		Prevalência
	Tipo	%	
Addison	21-OH	1,5 %	0,5%
Celíaca	Transglutaminase <u>ou</u> Endomísio	6- 12%	4- 6 %
Perniciosa	Células Parietais	21%	2,6 %
Hashimoto ou Graves	TPO e/ou Tg ou TRAb	15 - 30%	5 - 15%

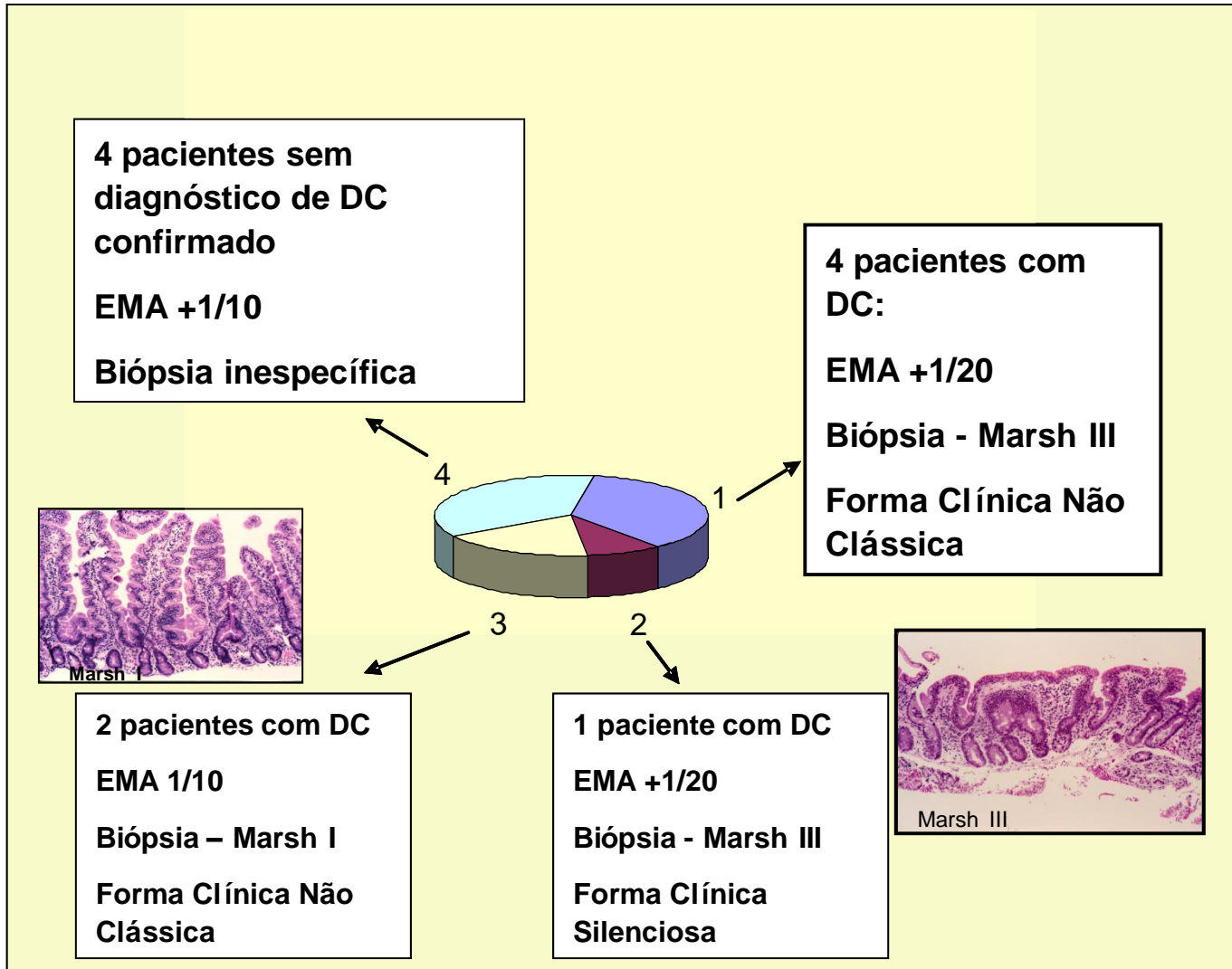
AMB. de DM1 da Criança e do Adolescente – HC-FMRP-USP
(n= 245 pacientes – 2008)

Doença Autoimune Tireoidiana

- **Prevalência de DAT (Ac. Anti-TPO e/ou Anti-TG +): 13,9%**
- **Disfunção Tireoidiana Instalada : 32,3% destes pacientes**
- **DAT: 73,4% desenvolveram DAT nos primeiros 5 anos de DM1**

Prevalência de EMA+ / Doença Celíaca

245 pacientes → EMA+ : 11 (4,5%) → 7 (3%) DC confirmada



DM1 - Etiologia

FATORES AMBIENTAIS	
FATOR	RISCO
Rubéola Congênita (em HLA de alto risco)	++
Enterovírus	??
Rotavírus	?
Bactérias – doença inflamatória órgão-especifica ?	-
Vacinação	Não
<u>Aleitamento Artificial Precoce</u>	?
Cereais em < 3 meses	??
Deficiência VIT. D – paciente ou gestacional	??

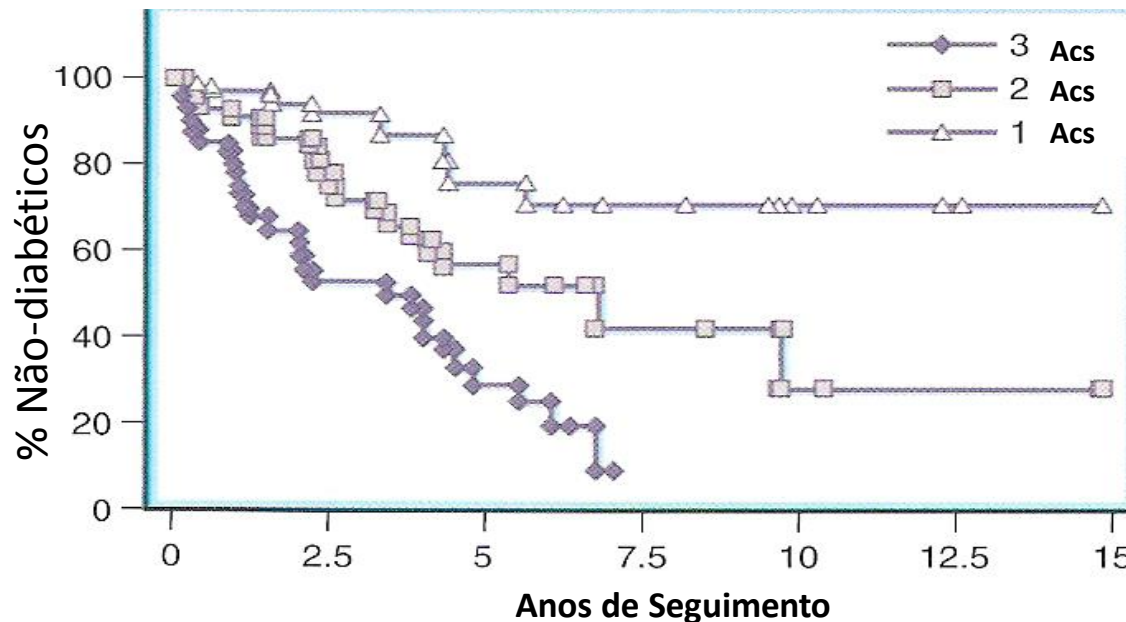
Risco de Desenvolver DM1

PROBANDO COM DM1	% DM1 NA INFÂNCIA (INCIDÊNCIA ANUAL)
População geral (EUA)	0,3% (15 a 25/100.000)
Filhos	1%
Irmãos	3,2% (6% idade adulta)
Gêmeo DIZIGÓTICO	6%
Gêmeo MONOZIGÓTICO	50%
Mãe	2%
Pai	4,6%
Ambos os pais	10%

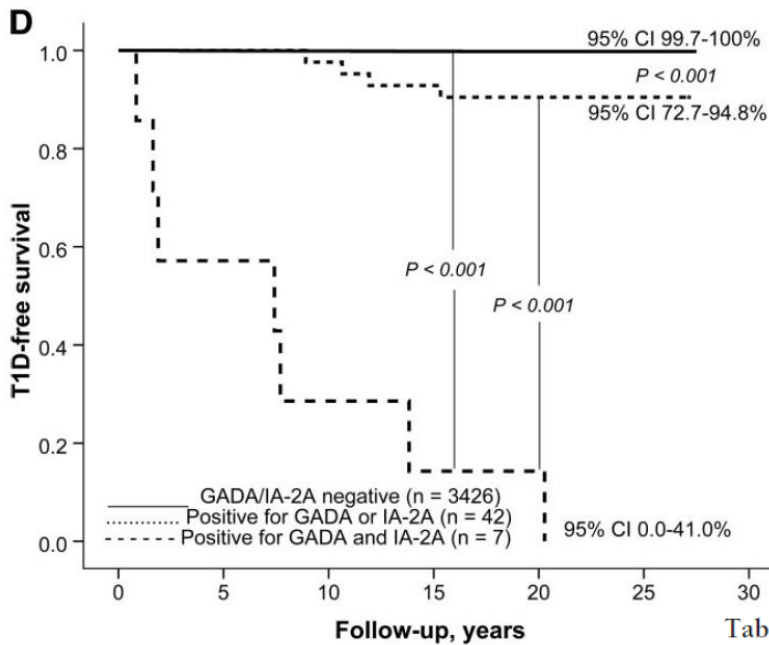
AUTO-ANTICORPOS x DM1

Anticorpo			Risco de DM1
Anti-GAD	Anti-Insulina (IA-2)	Anti-ilhotas (ICA)	
Neg.	Neg.	Neg.	1
Pos.	Neg.	Neg.	11
Neg.	Pos.	Pos.	40
Pos.	Pos.	Pos.	287

Número de Anticorpos vs. Progressão para DM1



1. Pietropaolo et al., 2005
2. Verge et al., 1996



Prediction of Type 1 Diabetes in the General Population

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 6, JUNE 2010

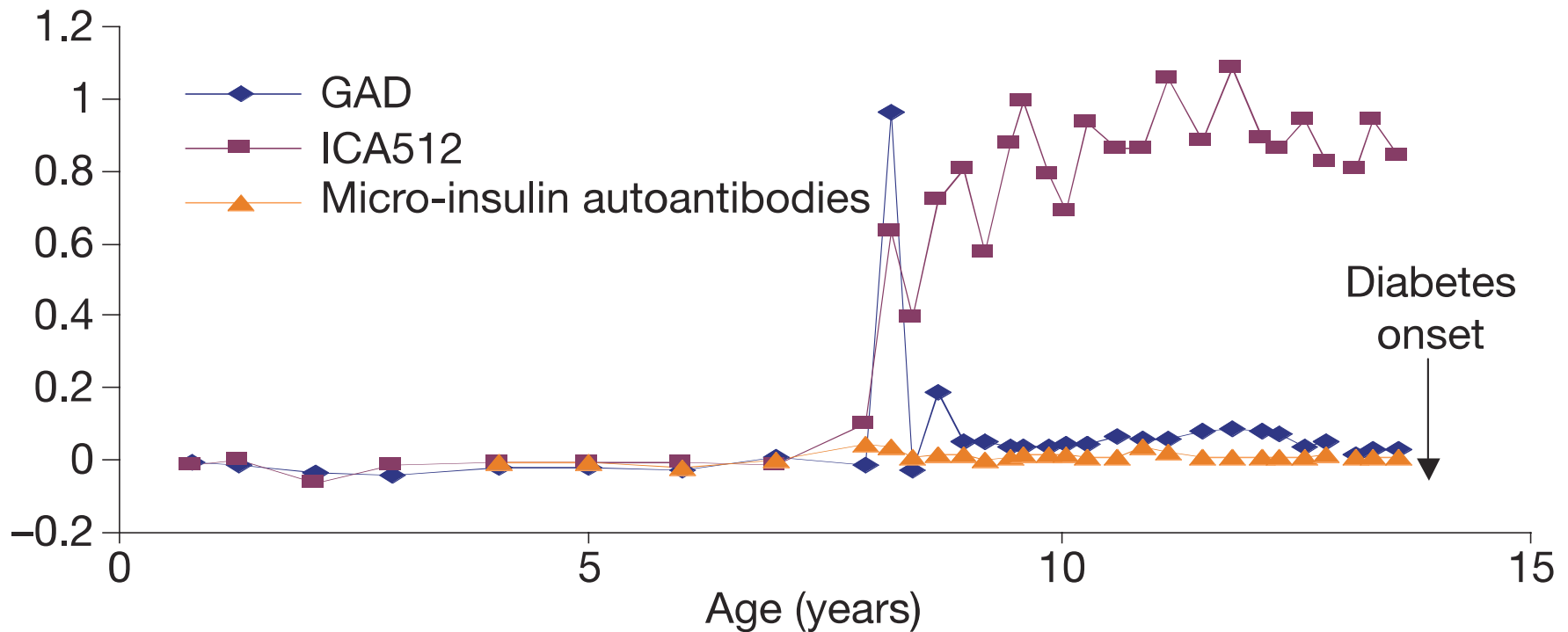
Table 3— Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and positive and negative likelihood ratios (+LR and -LR) of GADAs and IA-2As for type 1 diabetes over an observation period of 27 years

Autoantibody	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR (%)	-LR (%)
GADA						
Boys	42	99	33	99	71	0.6
Girls	67	99	21	99	78	0.3
All	50	99	26	99	69	0.5
IA-2A						
Boys	42	100	38	100	89	0.6
Girls	67	100	44	100	234	0.3
All	50	100	41	100	133	0.5
GADA and/or IA-2A						
Boys	58	99	28	99	55	0.4
Girls	67	99	17	99	59	0.3
All	61	99	22	99	56	0.4
GADA and IA-2A						
Boys	39	100	100	100	424	0.3
Girls	67	100	100	100	1,170	0.7
All	39	100	100	100	1,346	0.4

Local: Finlândia

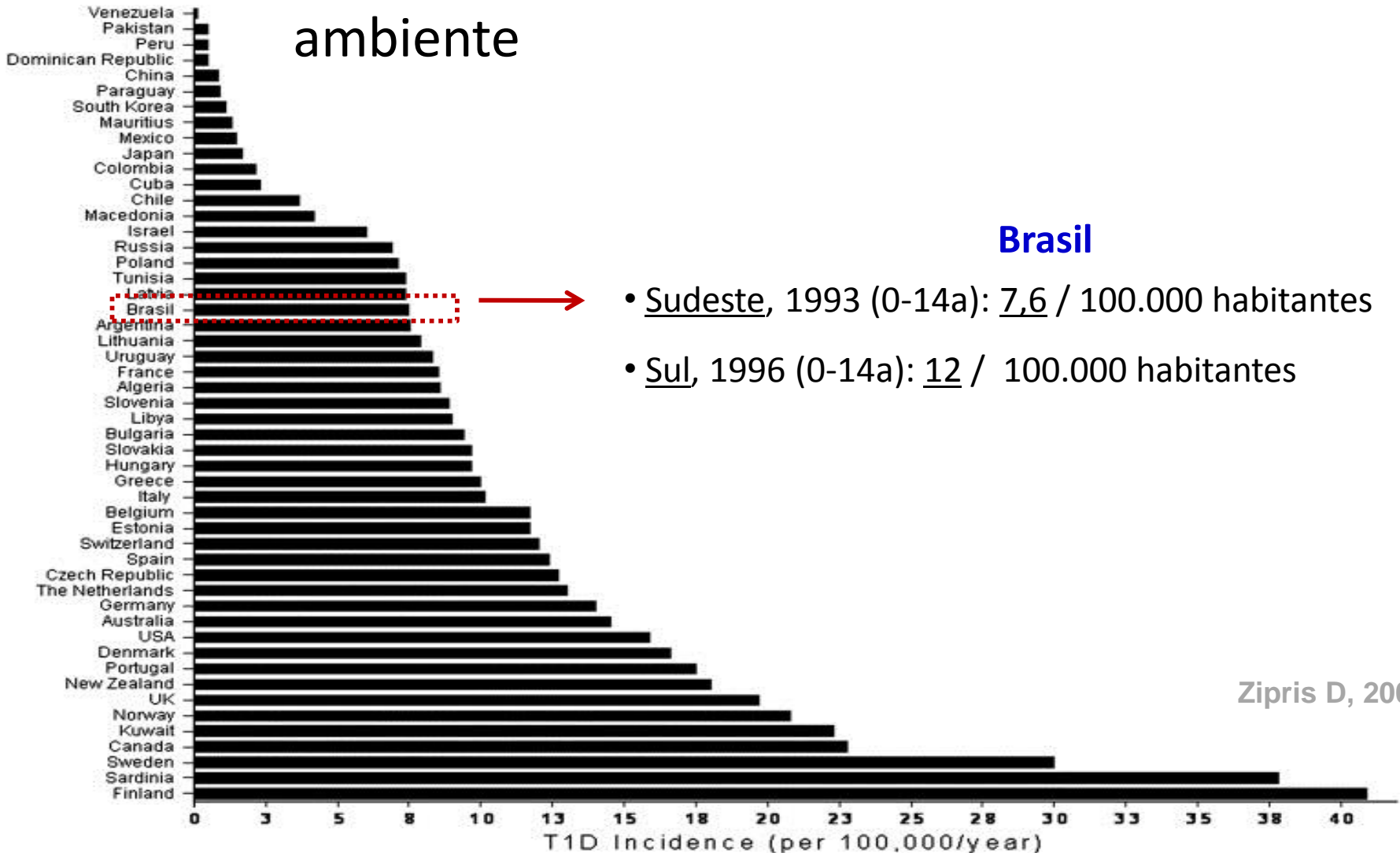
EVOLUÇÃO CLÁSSICA DE CRIANÇA COM MÚLTIPLOS ANTICORPOS

- ESTUDO "DAISY" -



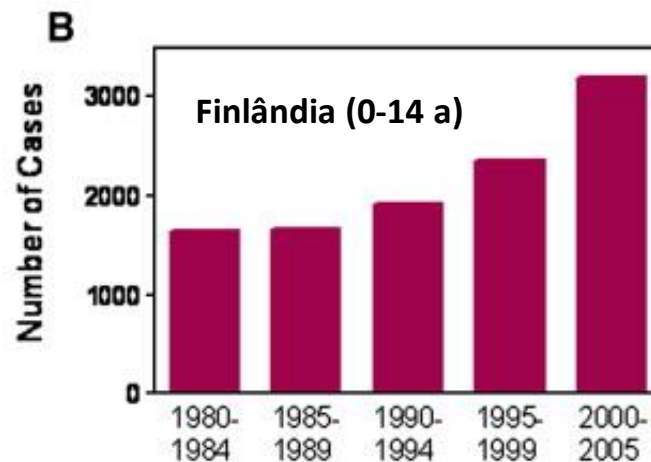
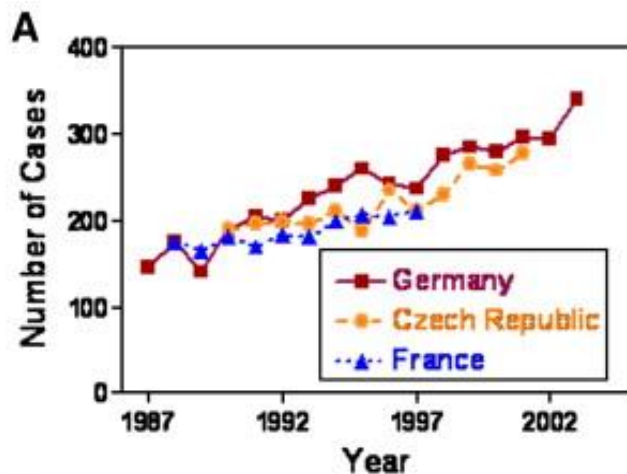
DM1: Incidência

- Varia de acordo com a etnia e ambiente

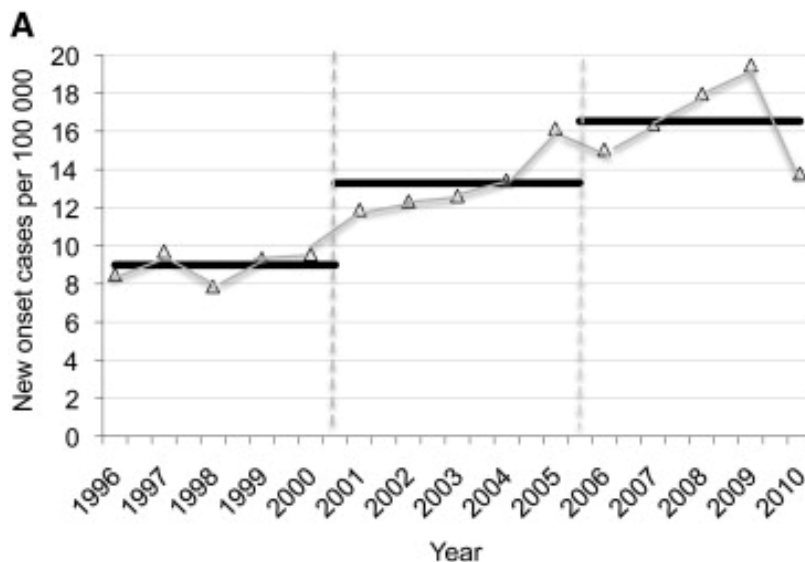


DM1: Incidência Crescente

- Maior em países industrializados ou em industrialização: ambiente ?



Zipris D, 2009



Incidência Global:

↑ 3% ao ano

Usher-Smith JÁ et al
, BMJ - 2011

DM1

TENDÊNCIA DE REDUÇÃO DA IDADE AO DIAGNÓSTICO

- Mudança de perfil: pacientes mais jovens ao diagnóstico (< 5 anos)

HLA genes and the incidence of type 1 diabetes

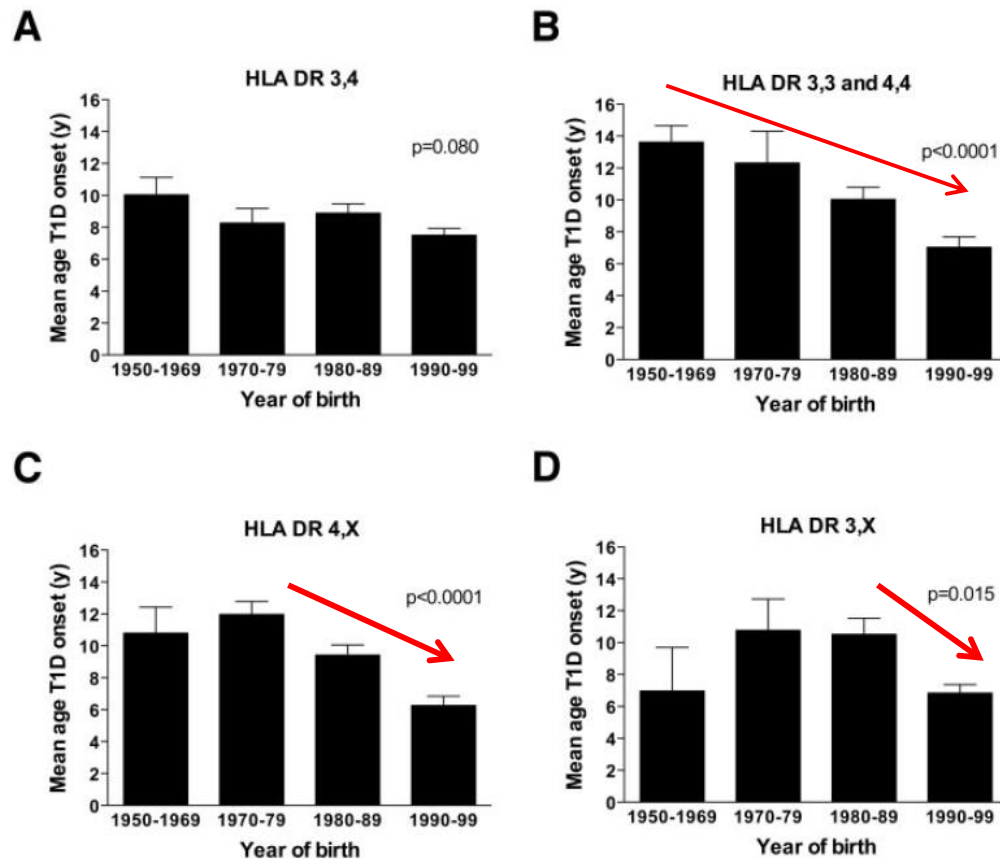


Figure 2—Mean age at diagnosis of type 1 diabetes by decade of birth according to HLA-DRB1 genotypes. Error bars indicate the standard deviation.

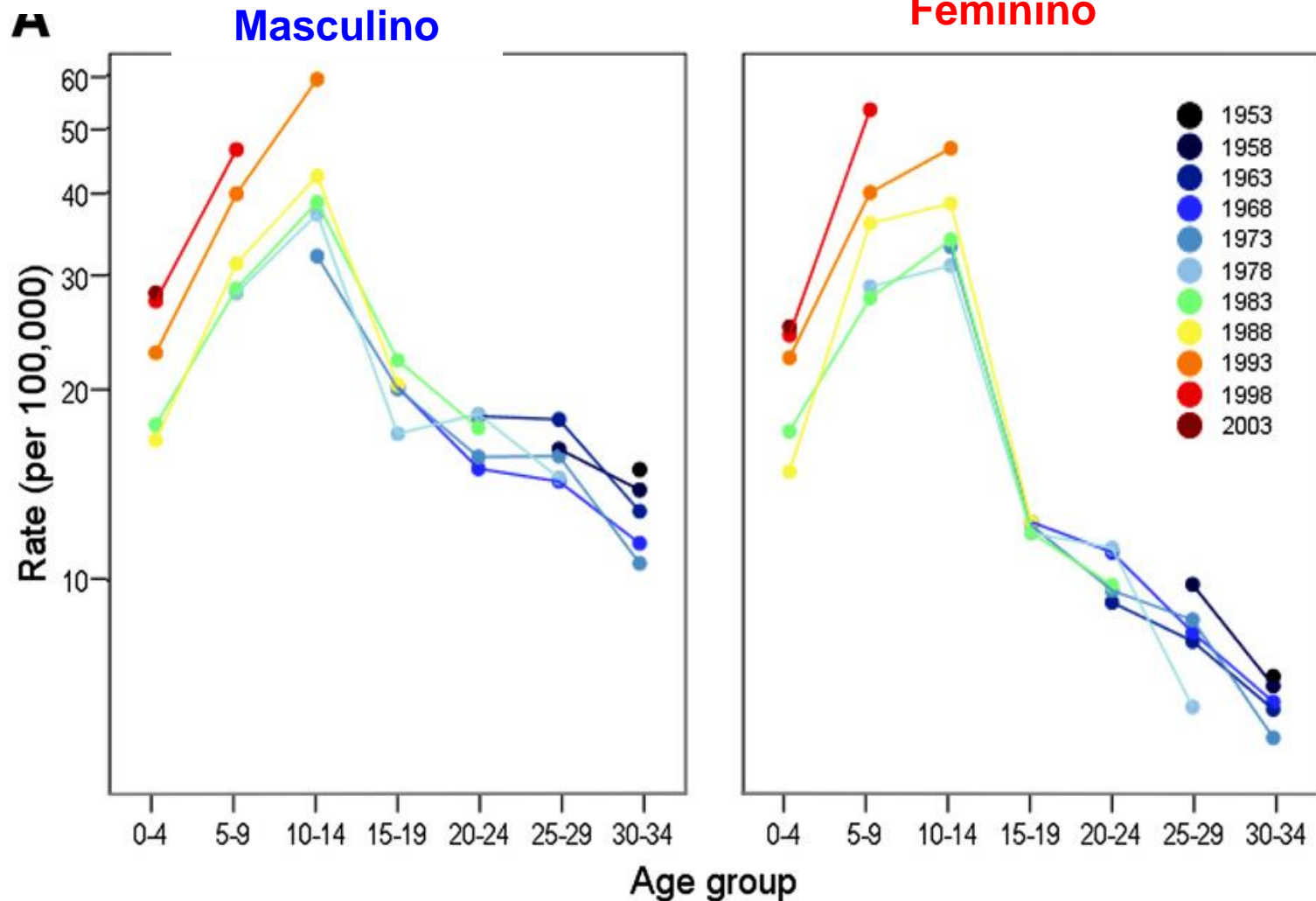
DM1

Idade do paciente ao diagnóstico → Formas Clínicas

- DM1 da Criança
- DM1 do Adulto
- LADA

DM1

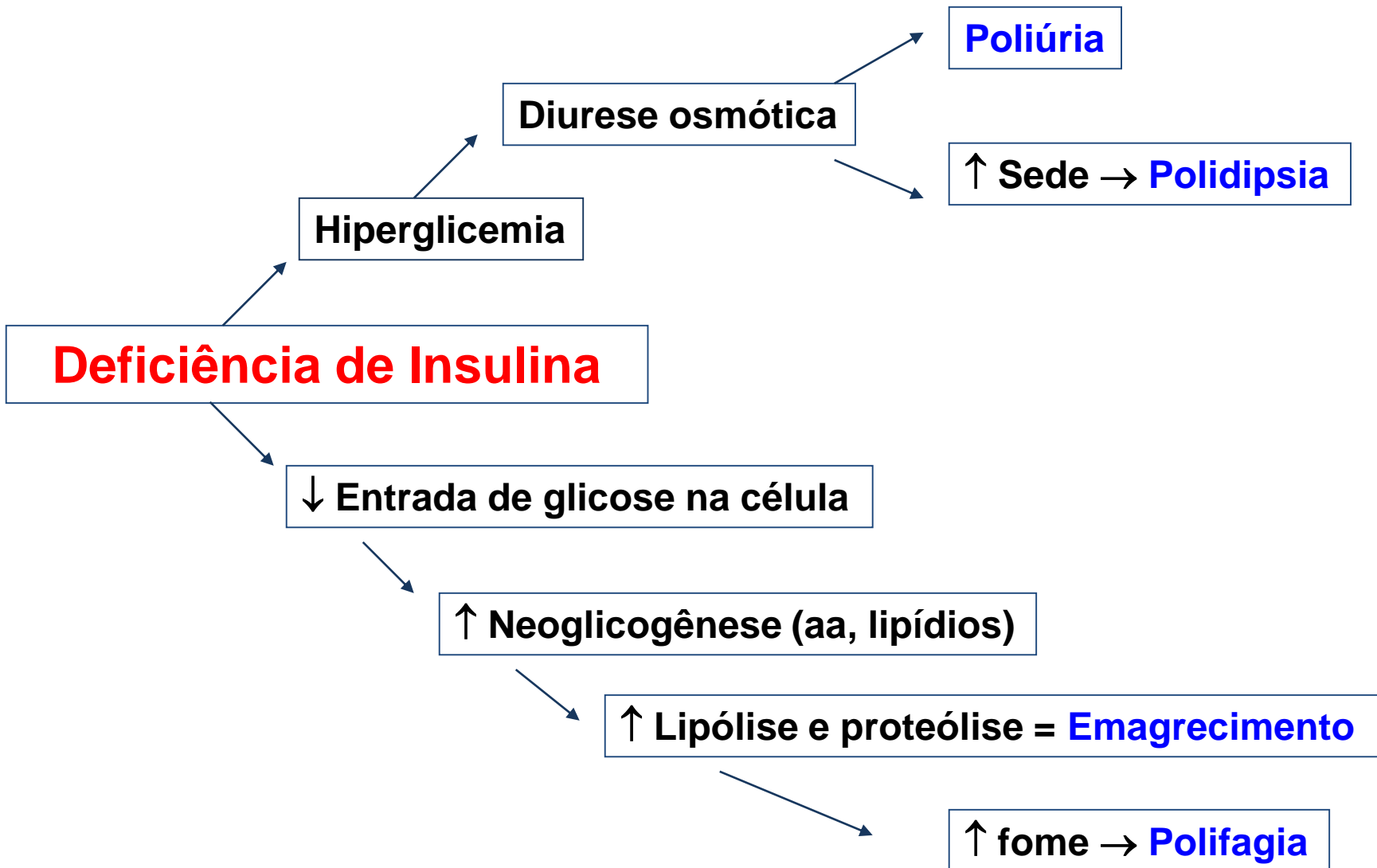
IDADE AO DIAGNÓSTICO



Suécia – 1983-2007

DM-1

Fisiopatologia e Quadro Clínico



DM1 - Diagnóstico

Quadro clínico: apresentação, fatores desencadeantes (infecções, traumas)

+

Laboratório

- **Glicemia > 200 mg% em qualquer momento, com sinais e sintomas típicos**
- **Glicemia de jejum > 126 mg%**
- **HBA1c > 6,5%**
- **Glicosúria**
- **Cetonúria / Acidose metabólica**

ATENÇÃO

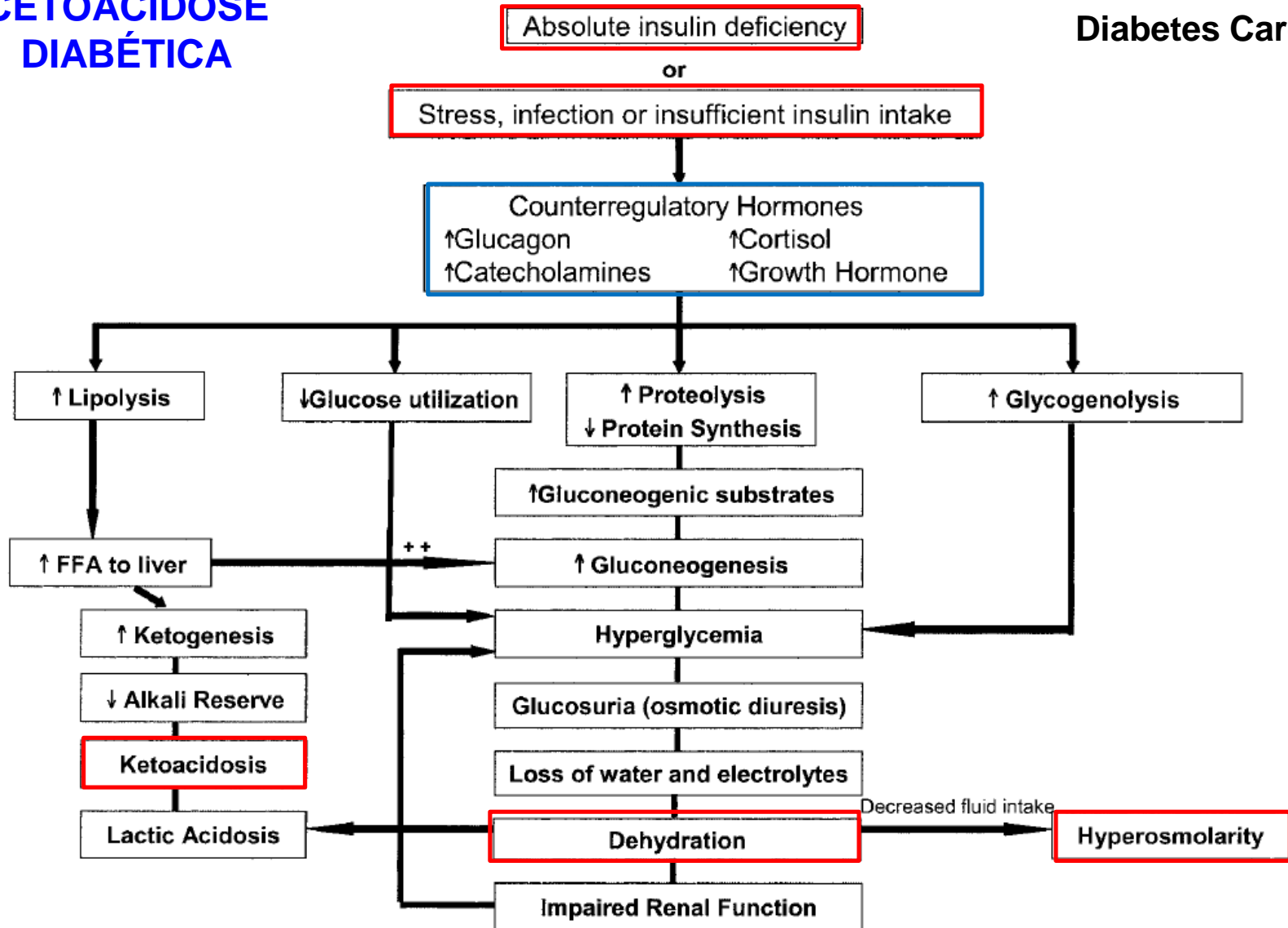
- Diante de paciente com quadro clínico sugestivo e glicemia > 200 mg/dL, confirmada, (capilar \rightarrow venosa, em qualquer horário), o diagnóstico está estabelecido.

DEVE-SE INICIAR O TRATAMENTO IMEDIATAMENTE



Risco de **CETOACIDOSE DIABÉTICA**

CETOACIDOSE DIABÉTICA



CETOACIDOSE DIABÉTICA

- “Marca registrada” do DM1, mas não exclusiva.
- ~ 35% a 40% (10%-70%) das crianças com DM1 recém diagnosticadas.

Usher-Smith JÁ et al - , BMJ - 2011
Oyarzabal Irigoyen et al - Ped End Rev- 2012

DIAGNÓSTICO

- Glicemia ↑ (>200 mg/dL)
- Cetonúria / Cetonemia ↑
- Acidose Metabólica (pH < 7,30)

CLASSIFICAÇÃO

	Leve	Moderada	Grave
pH	7,25 - 7,30	7,0- 7,24	< 7,0
HCO ₃	15-18	10-15	<10
Anion gap	> 10	> 12	> 12
Estado Mental	Alerta	Alerta / Sonolento	Torpor / Coma

DM1 - Tratamento

1) INSULINOTERAPIA

2) DIETA ADEQUADA (geralmente normocalórica)

Contagem de Carboidratos

3) ATIVIDADE FÍSICA (adequada para idade e estado do paciente)

INSULINOTERAPIA

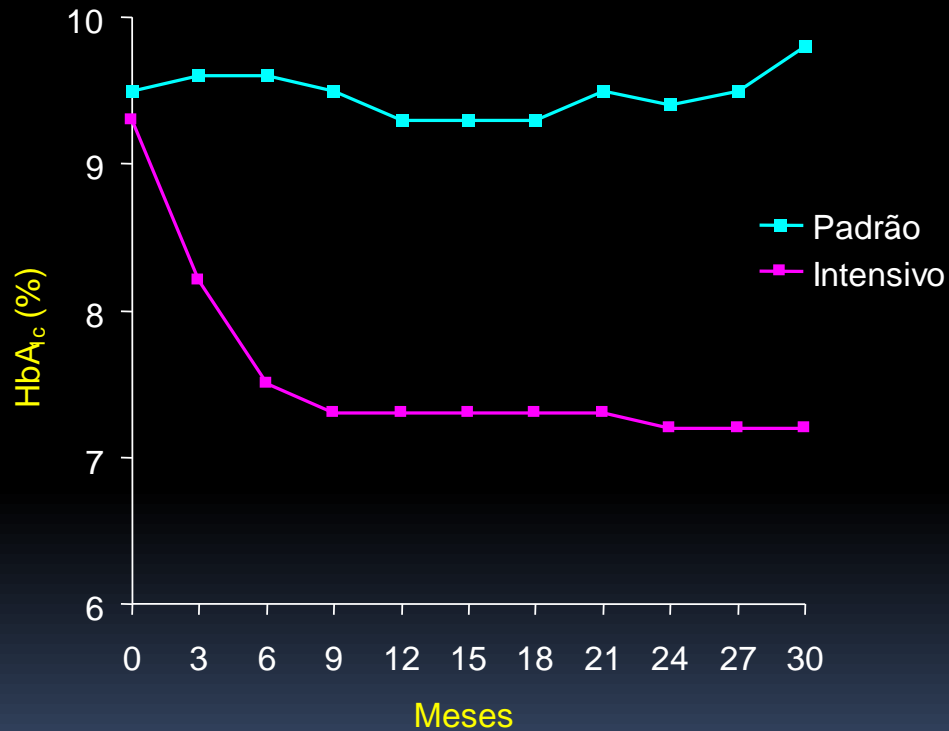
TRATAMENTO CONVENCIONAL

OU

TRATAMENTO INTENSIVO



Diminuição na HbA_{1c} com o tratamento intensivo



$P < 0.001$ vs. placebo no grupo de tratamento intensivo

Abraira C, et al. *Diabetes Care*. 1995;18:1113-1123.

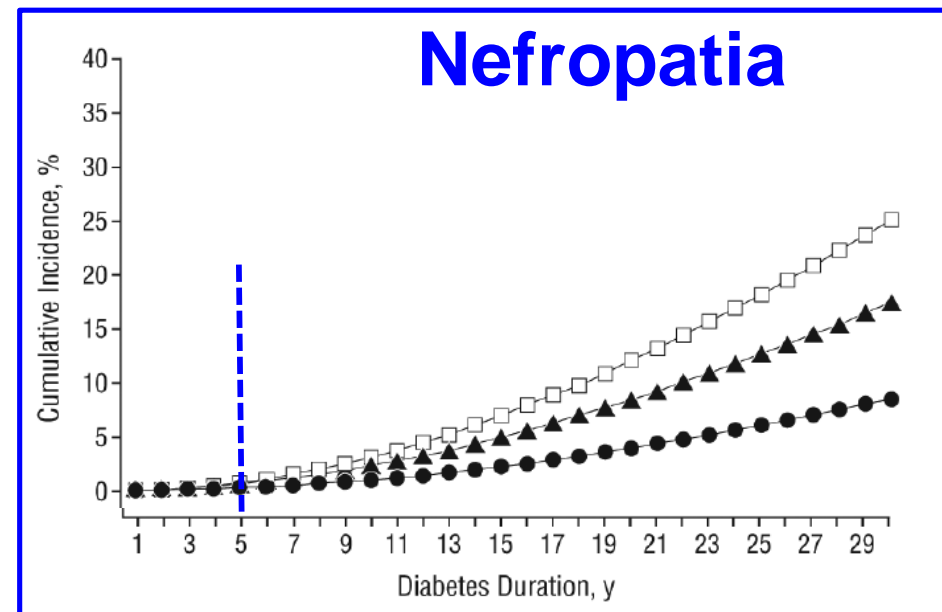
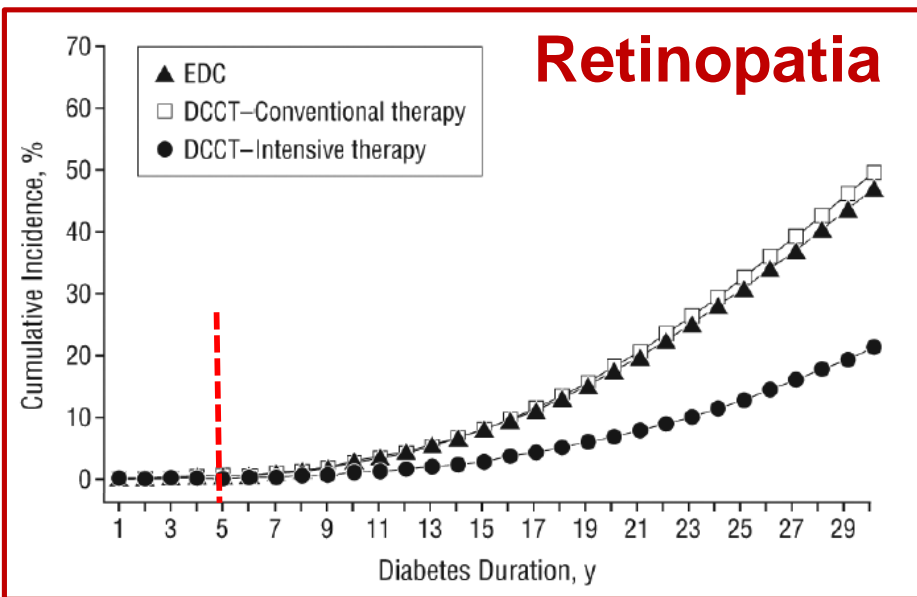
Complicações crônicas do DM1

1-Microangiopáticas:

- Retinopatia
- Nefropatia

2- Macroangiopáticas

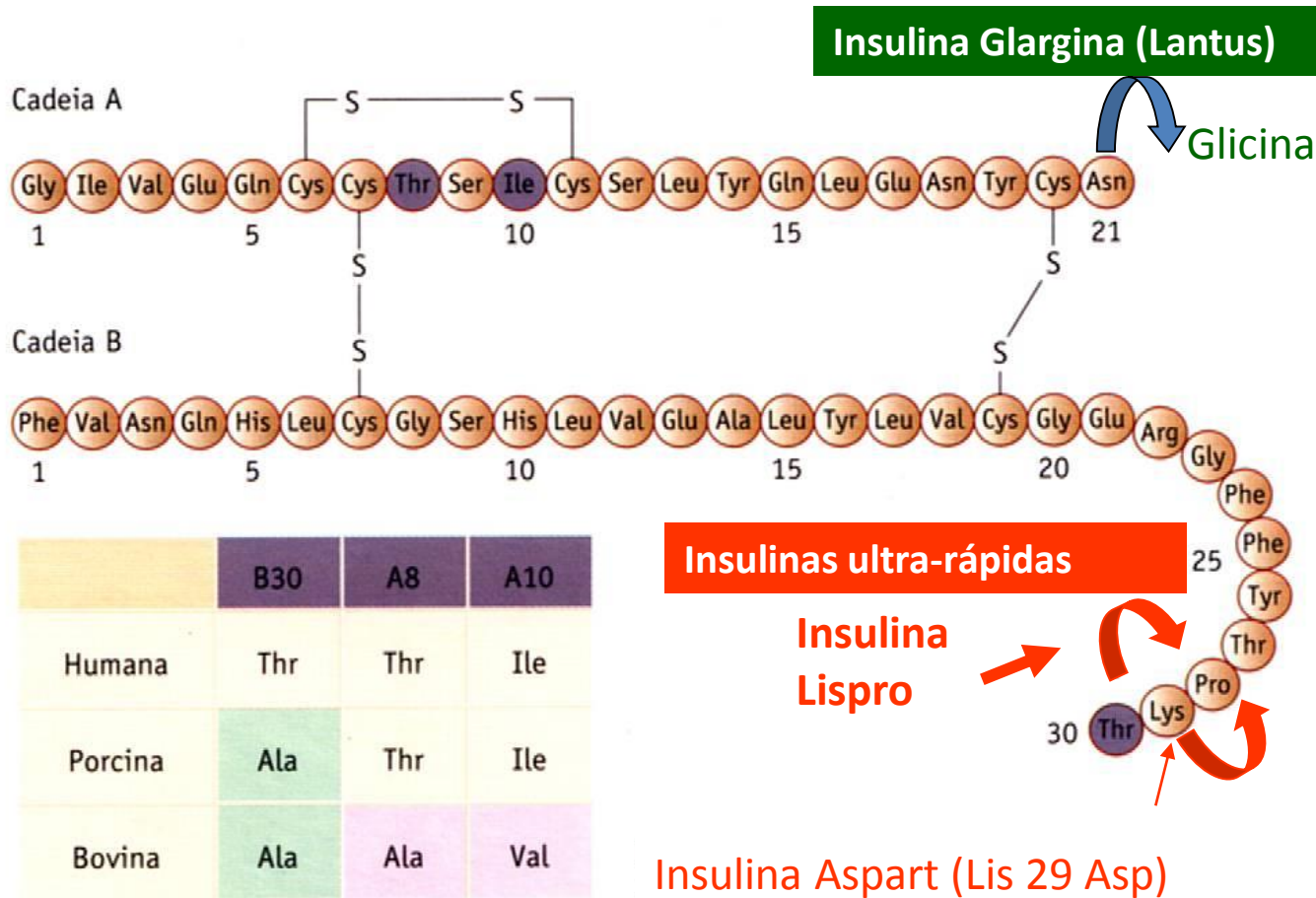
3- Neuropáticas



INSULINOTERAPIA

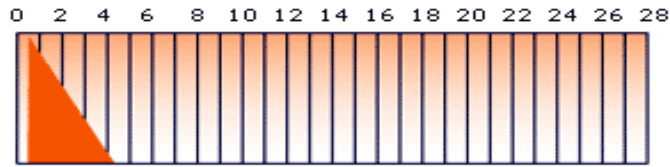
INSULINA

✓ Proteína – 51 aminoácidos – composta por duas cadeias - A e B.

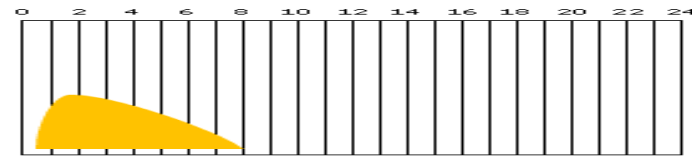


INSULINAS: TEMPO DE AÇÃO

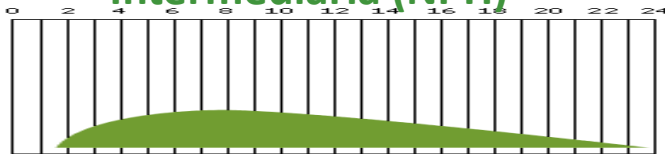
Ultra-rápida (Lispro, Aspart)



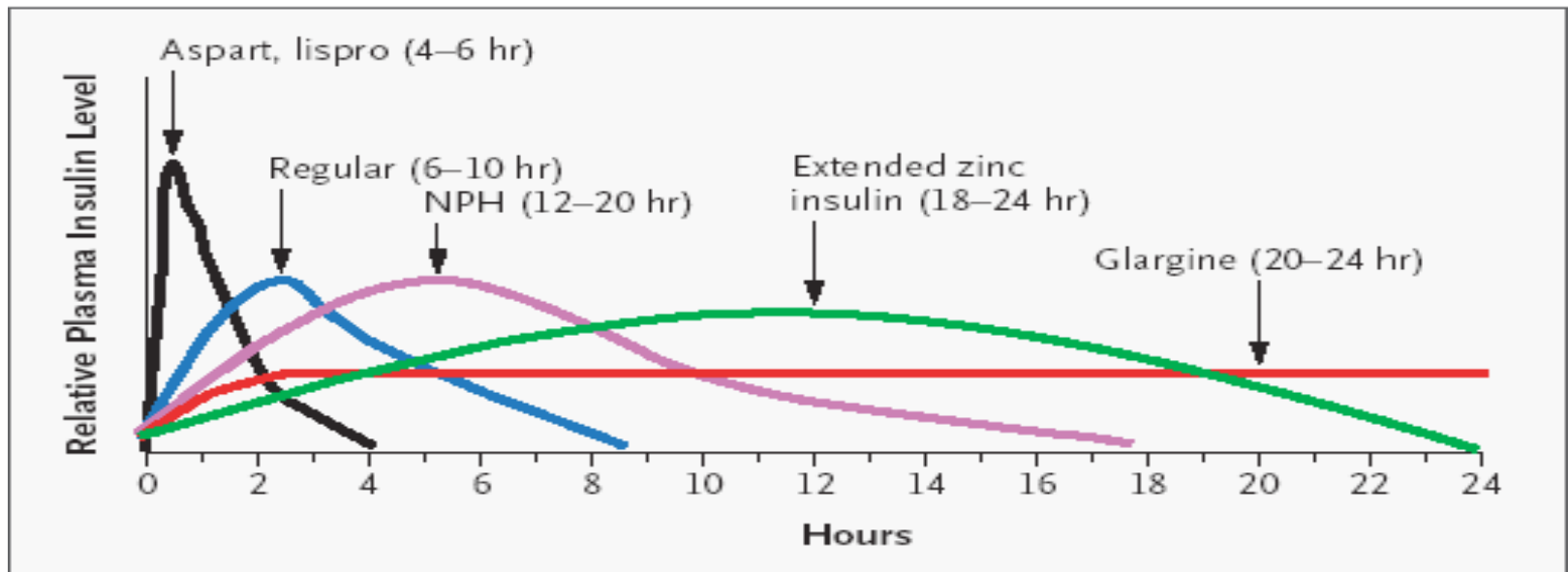
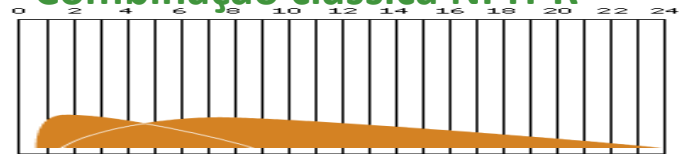
Rápida (Regular)



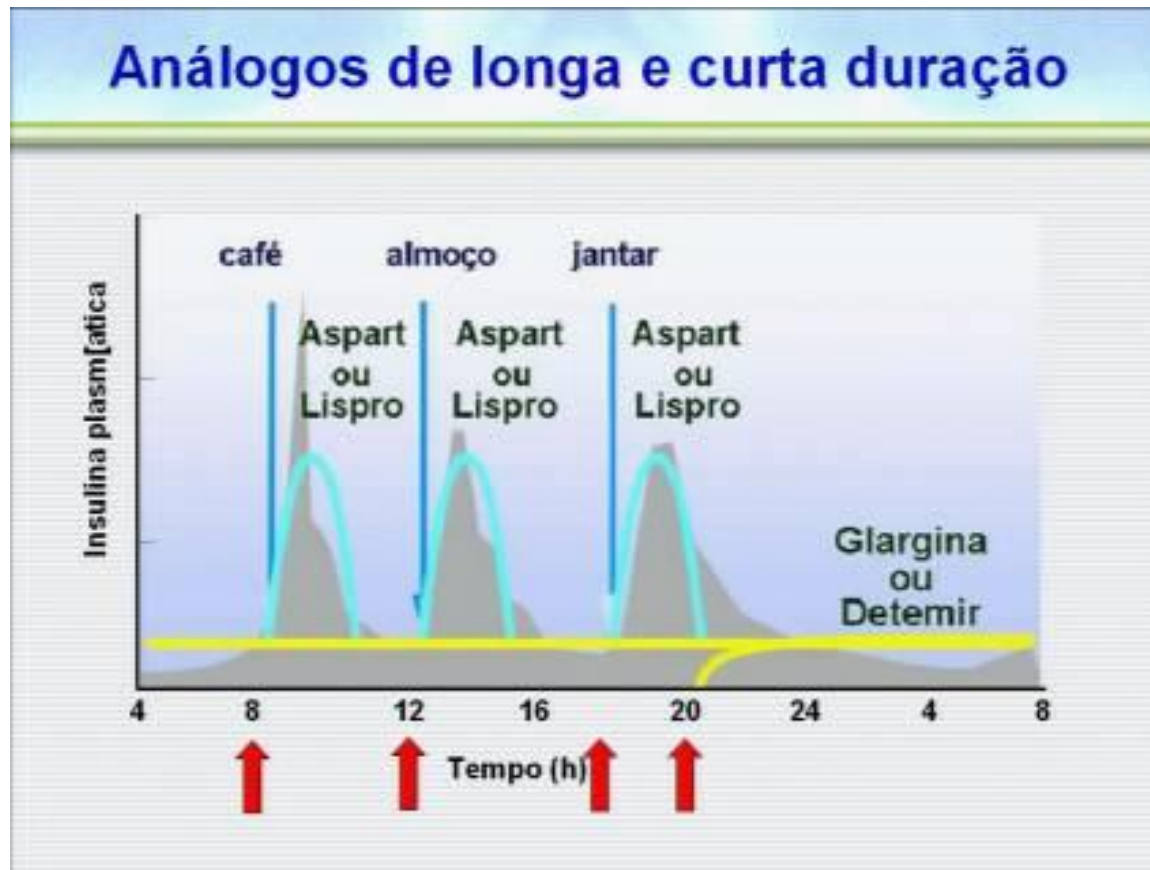
Intermediária (NPH)



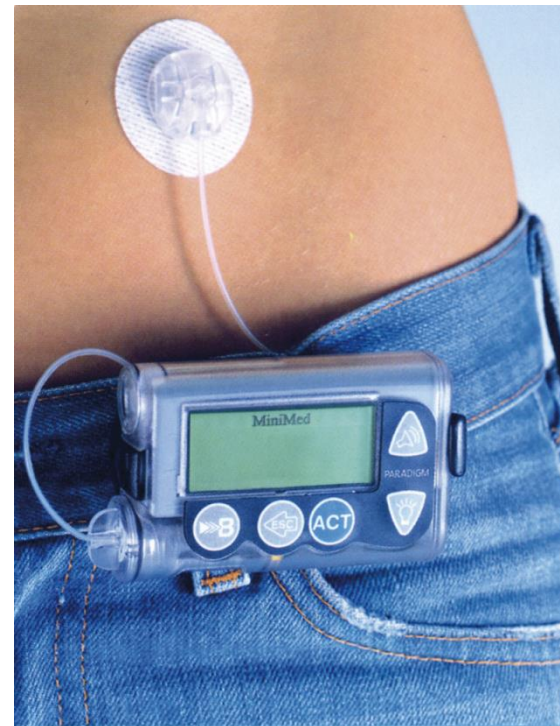
Combinação clássica NPH-R



Insulinoterapia – Tratamento Intensivo



TERAPIA COM BOMBA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA



INSULINOTERAPIA

TRATAMENTO INTENSIVO E INDIVIDUALIZADO

Conceitos

Basal

- Infusão contínua de insulina simulando a secreção fisiológica.
- Análogos: Glargina (Lantus) ou Levemir (Detemir)
- 1 a 2 aplicações ao dia

Bolus

- Dose depende:

Da Glicemia do momento: correção s/n

Da quantidade de carboidratos a ser ingerido

- Infusão de insulina pré-refeições, mimetizando os picos normais de insulina após uma refeição.

DM1 - TRATAMENTO INTENSIVO E INDIVIDUALIZADO

FATOR DE CORREÇÃO (FC)

Quando utilizar: situação de hiperglicemia

Como fazer:

- definir metas pré e pós-prandiais
- total de insulina / dia
- definir Fator de Sensibilidade

$$\text{FC} = \frac{\text{Glicemia do momento} - \text{meta} (\sim 120)}{\text{Fator de Sensibilidade (FS)}}$$

Fator de Sensibilidade (FS)

- Quantidade em mg/dL que a glicemia diminui com a aplicação de 1 U de insulina

FS = “regra” \div total de insulina do dia

Regra 1500 = correção de hiperglicemia c/ insulina regular

Regra 1800 = correção de hiperglicemia c/ insulina ultra-rápida

Exemplos

Glicemia pré-prandial = 260 mg/dl

Meta pré-prandial = 120 mg/dl

- Se Insulina Regular, utilizando o exemplo de FS:

$$FC = \frac{260 - 120}{28} = 5 \text{ U de insulina regular}$$

- Se insulina UR, utilizando o exemplo de FS:

$$FC = \frac{260 - 120}{29} = 4,8 \text{ U de insulina UR}$$

INSULINOTERAPIA

TRATAMENTO INTENSIVO E INDIVIDUALIZADO

Contagem de Carboidratos (CH)

• Considera a quantidade em gramas de CH de cada alimento consumido ao longo do dia.

•1 UI de insulina para x Gramas de CHO

1 UI para 10 a 30g de CHO - Crianças

Alimento	CHO	Proteína	Lipídeo
Pão (1/2 unidade)	15g	3g	0g
Leite (240ml)	12g	8g	0 a 8g
Hortaliças (1 porção)	5g	2g	0g
Carne (1 porção)	0g	7g	3 a 8g
Gordura (1 porção)	0g	0g	5g
Fruta (1 porção)	15g	0g	0g

Indicações para Bomba de Infusão Contínua de Insulina

- inabilidade em normalizar a glicemia no tratamento com injeções
- hipoglicemias recorrentes
- hipoglicemia assintomática
- paciente querendo flexibilidade na rotina diária
- paciente c/ histórico de internações em consequência do diabetes

Características do paciente

- disposto a monitorar a glicemia 8 vezes no período inicial
- ter condições psicológicas e ser responsável pelo aprendizado
- seguir orientações do plano alimentar
- seguir as orientações médicas
- FATOR ECONÔMICO

Benefícios

- Menor variação das glicemias -Melhora do controle glicêmico ^{***},
- Menor frequência e intensidade das hipoglicemias
- Mais flexibilidade com a normalização no estilo de vida e bem-estar

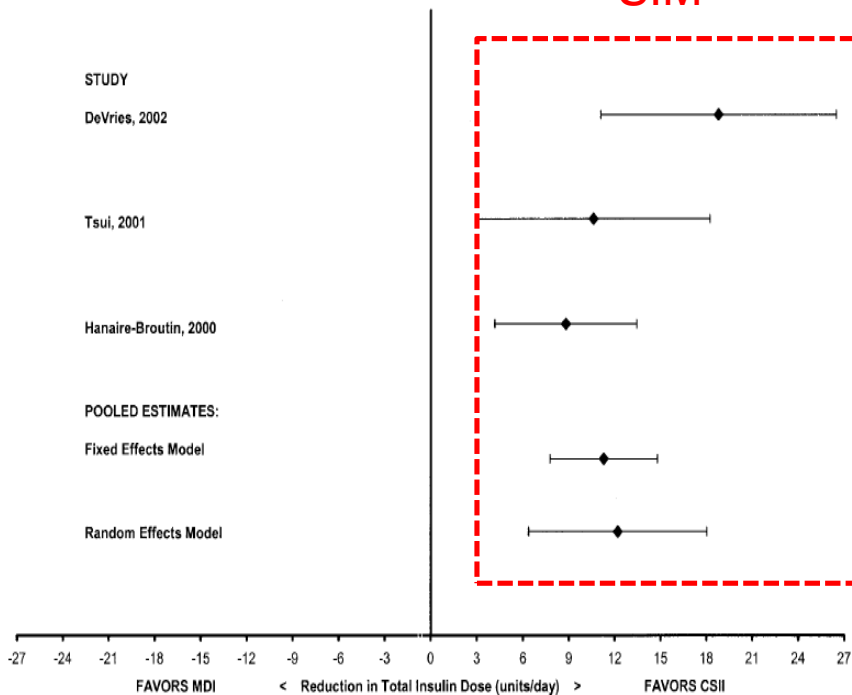
COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO DO DM1:

BOMBA DE INSULINA vs. MÚLTIPLAS APLICAÇÕES DIÁRIAS

Redução na dose de Insulina

Insulin pump versus multiple daily injections

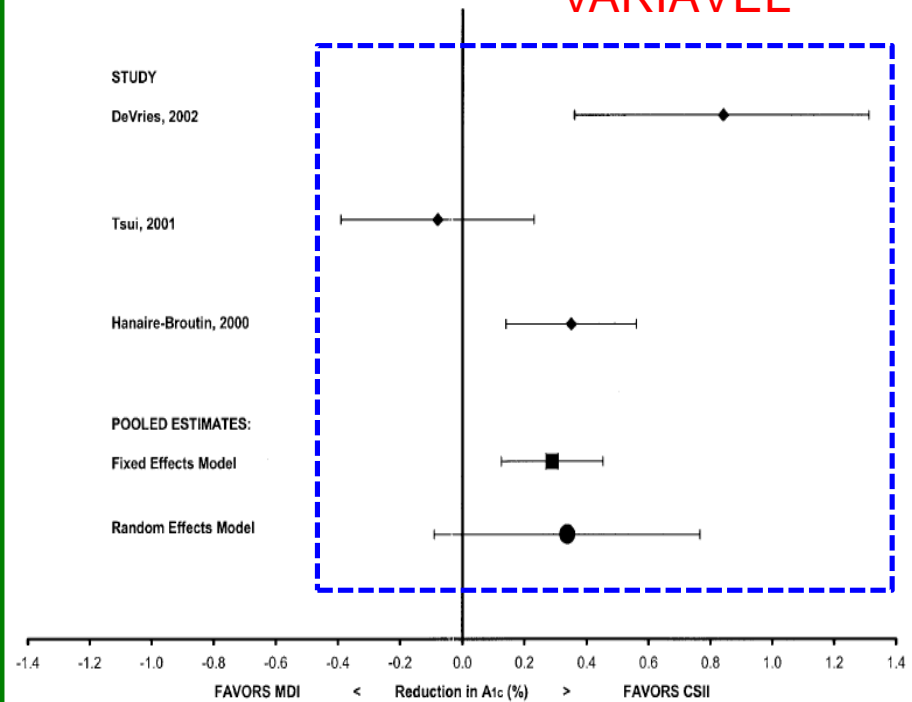
SIM



BOMBA

Redução na HB A1C

VARIÁVEL



BOMBA

DM1 Novas Forma de Tratamento

Terapias Curativas em Fase de Estudos

- Transplante de Ilhotas pancreáticas
- Transplante de Células Tronco
- Imunointervenção com anti CD3

Terapia Curativa em Uso Clínico

Transplante duplo pâncreas-Rim

Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus

Voltarelli J et al. *JAMA* **2007**

Objective To determine the safety and metabolic effects of high-dose immunosuppression followed by autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation (AHST) in newly diagnosed type 1 DM.

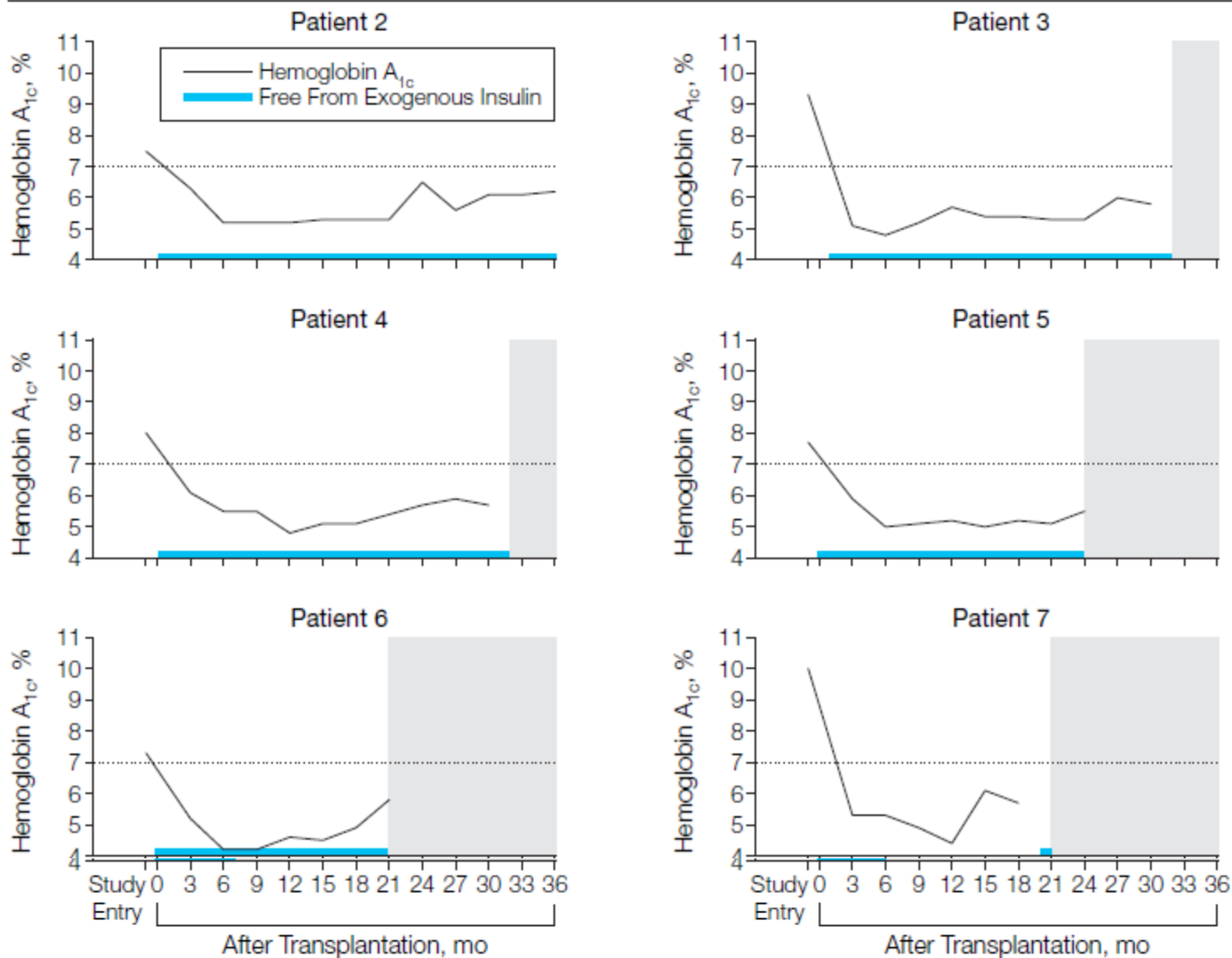
Design, Setting, and Participants A prospective phase 1/2 study of 15 patients with type 1 DM (aged 14-31 years) diagnosed within the previous 6 weeks by clinical findings and hyperglycemia and confirmed with positive antibodies against glutamic acid decarboxylase. Enrollment was November 2003-July 2006 with observation until February 2007 at the Bone Marrow Transplantation Unit of the School of Medicine of Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brazil. Patients with previous diabetic ketoacidosis were excluded

C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus

Carlos E. B. Couri; Maria C. B. Oliveira; Ana B. P. L. Stracieri; et al.

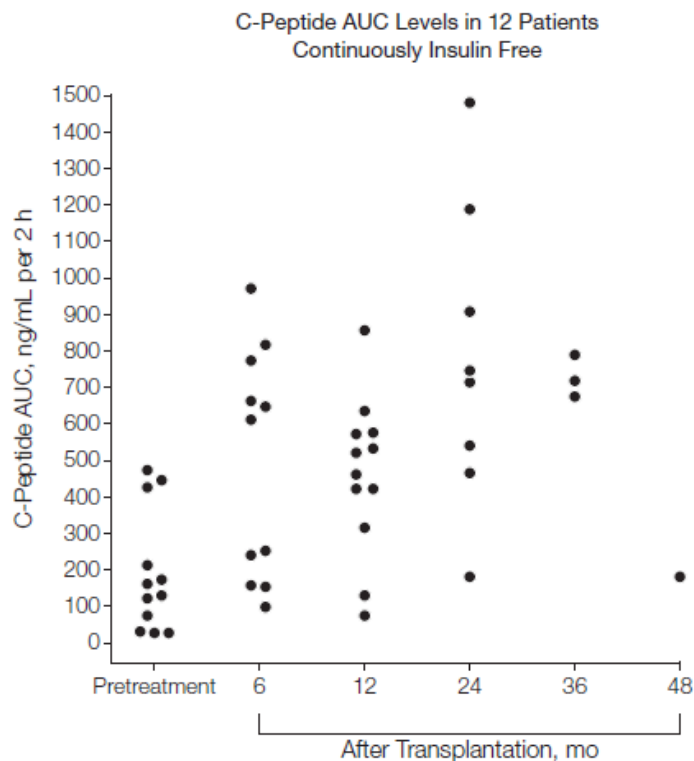
JAMA **2009**;301(15):1573-1579 (doi:10.1001/jama.2009.470)

Figure 1. Hemoglobin A_{1c} Levels and Periods Free From Exogenous Insulin Requirement

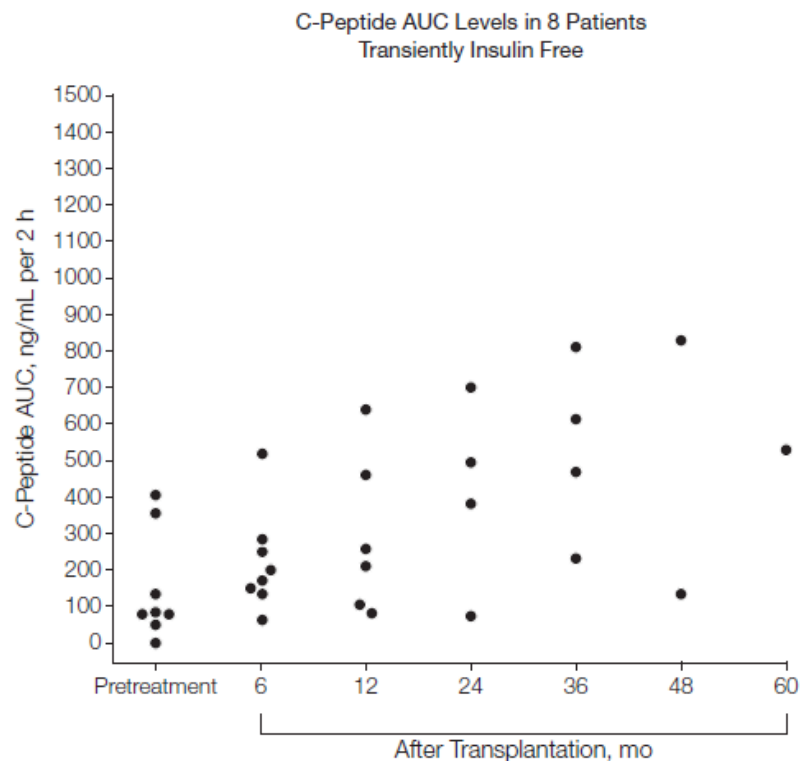


Evolução da secreção endógena de insulina, avaliada pela dosagem de Peptídeo C, após transplante

Figure. Time Course of Total Area Under the Curve (AUC) of C-Peptide Levels During Mixed-Meal Tolerance Test in 12 Patients Continuously Insulin Free and in 8 Patients Transiently Insulin Free



Livres de Insulina até o momento



Inicialmente livres de Insulina e no momento recebendo insulina novamente (doses menores)

CONCLUSION

type 1 DM. We showed that 20 of 23 patients became insulin free (12 continuously and 8 transiently) for periods as long as 4 years associated with good glucose control and acceptable incidence of adverse effects. At the present time, autologous nonmyeloablative HSCT remains the only treatment capable of reversing type 1 DM in humans. Randomized controlled trials and

further biological studies are necessary to confirm the role of this treatment in changing the natural history of type 1 DM.

Obrigado pela atenção !

antonini@fmrp.usp.br