

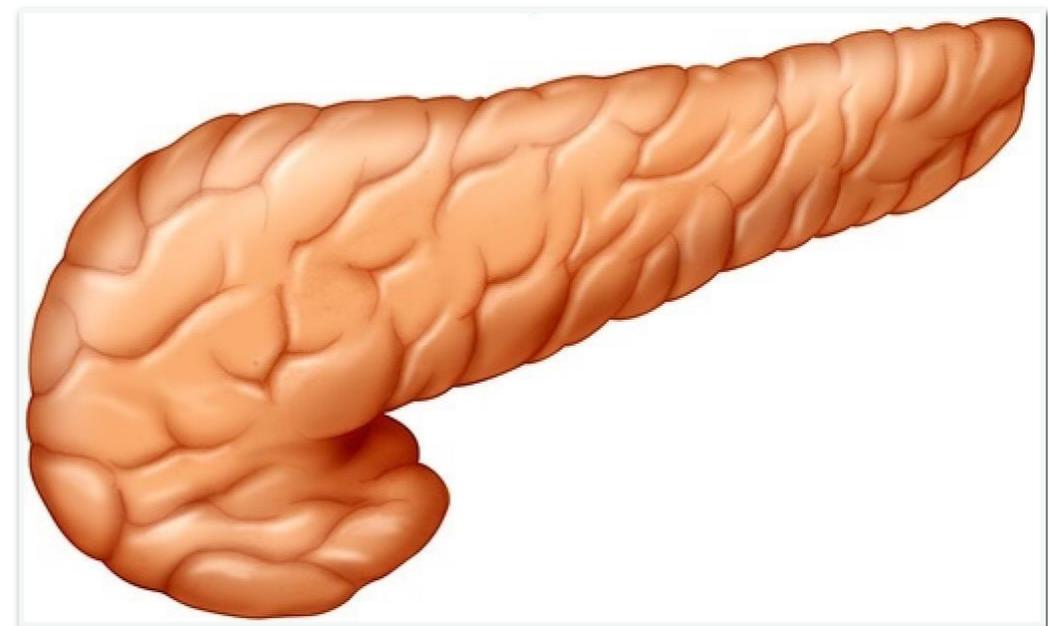


Diabetes Mellitus: Etiopatogenia

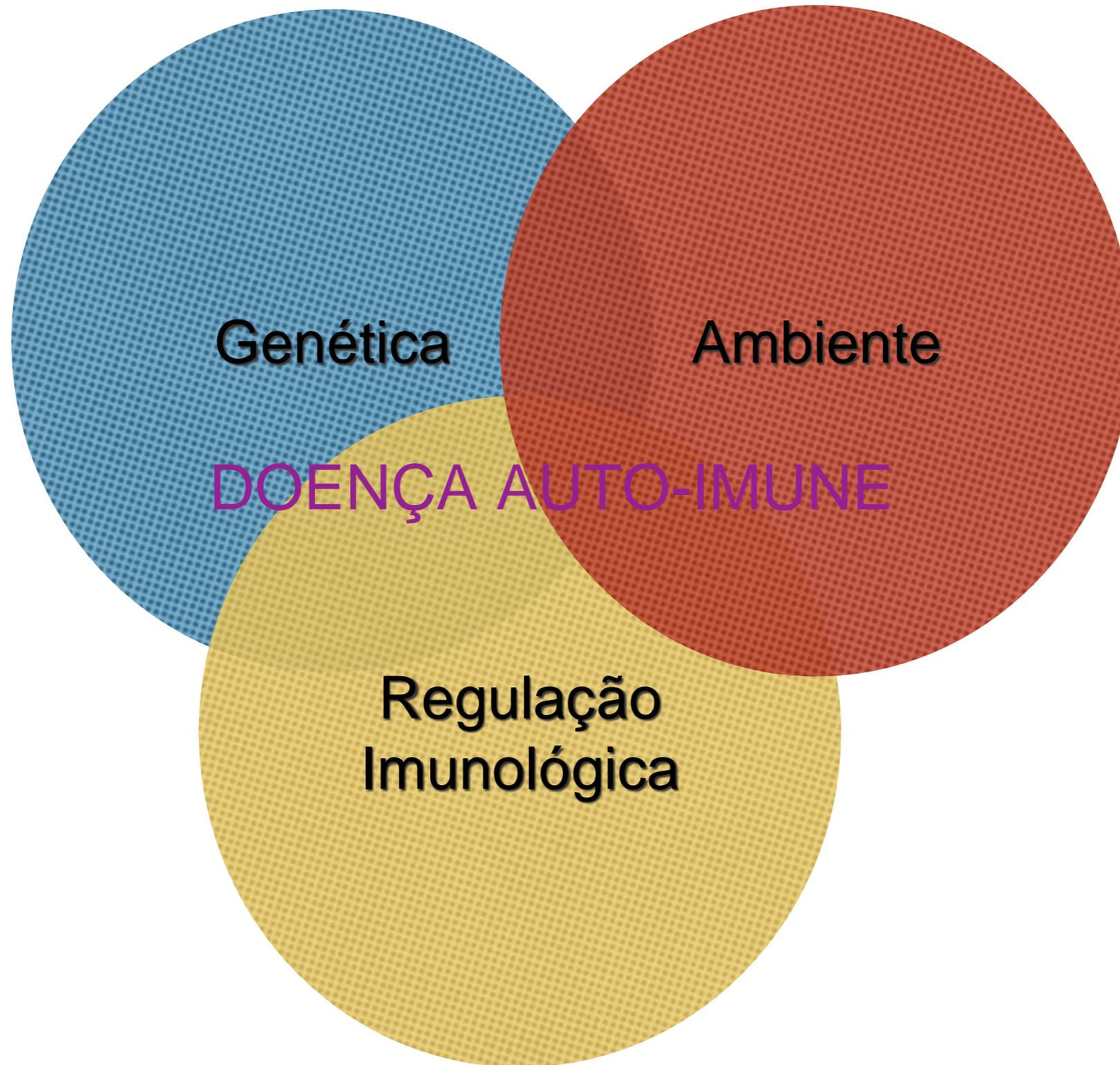
Profa. Dra. Maria Cristina Foss-Freitas

Etiopatogenia do DM1

- ❖ Diminuição da secreção insulínica (<20%)
- ❖ Células beta não respondem aos estímulos insulinogênicos.
- ❖ Elevação do glucagon plasmático



Diabetes Mellitus Tipo 1



Fatores Ambientais

- ❖ **Fatores dietéticos:**
 - ❖ exposição precoce ao leite de vaca (albumina bovina e beta-lactoglobulina)
- ❖ **Infecções virais:**
 - ❖ coxsackie A ou B
 - ❖ rubeola
 - ❖ citomegalovirus
 - ❖ Epstein-Barr
 - ❖ outros
- ❖ **Deficiência de vitamina D**
- ❖ **Drogas e toxinas (aloxana ou streptozotocina)**
- ❖ **Estresse psicológico**



Processo auto-imune

Auto-anticorpos

anti-transportador 8
do zinco
(ZnT8A)

auto-antígeno 2 associado
a insulinooma
(IA2A)

anti-descarboxilase do
ácido glutâmico
(GADA)

anti-insulina
(IAA)

Auto-anticorpos

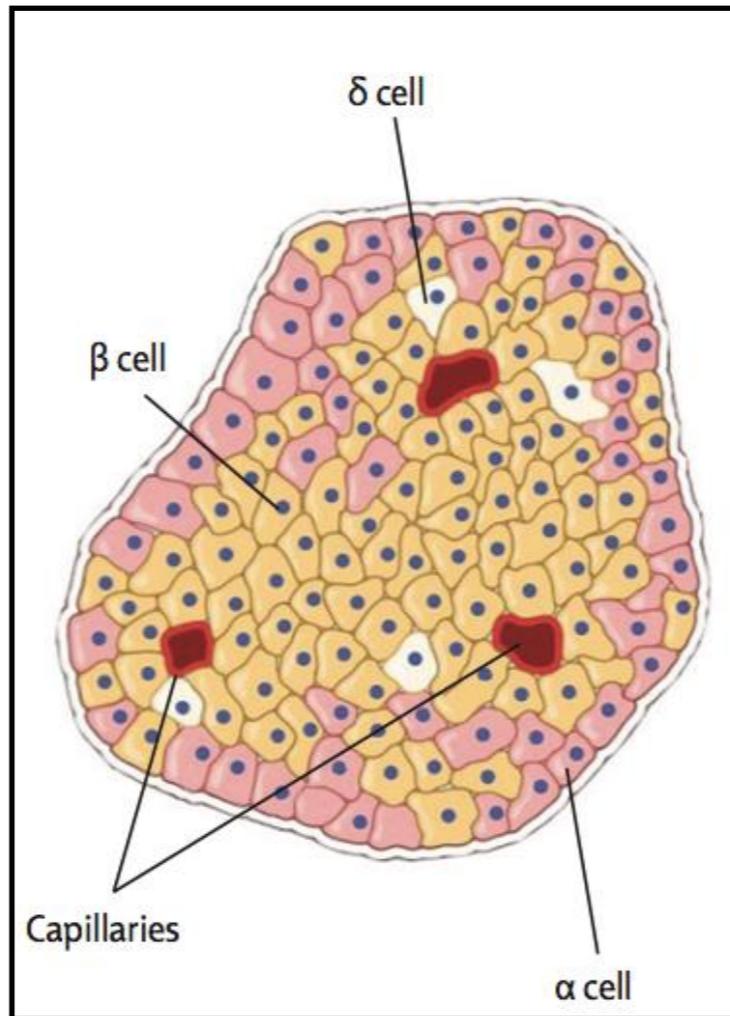
Presentes em **85 a 90%** dos indivíduos com diabetes recém diagnosticado.

(ADA – DIABETES CARE, 2012).

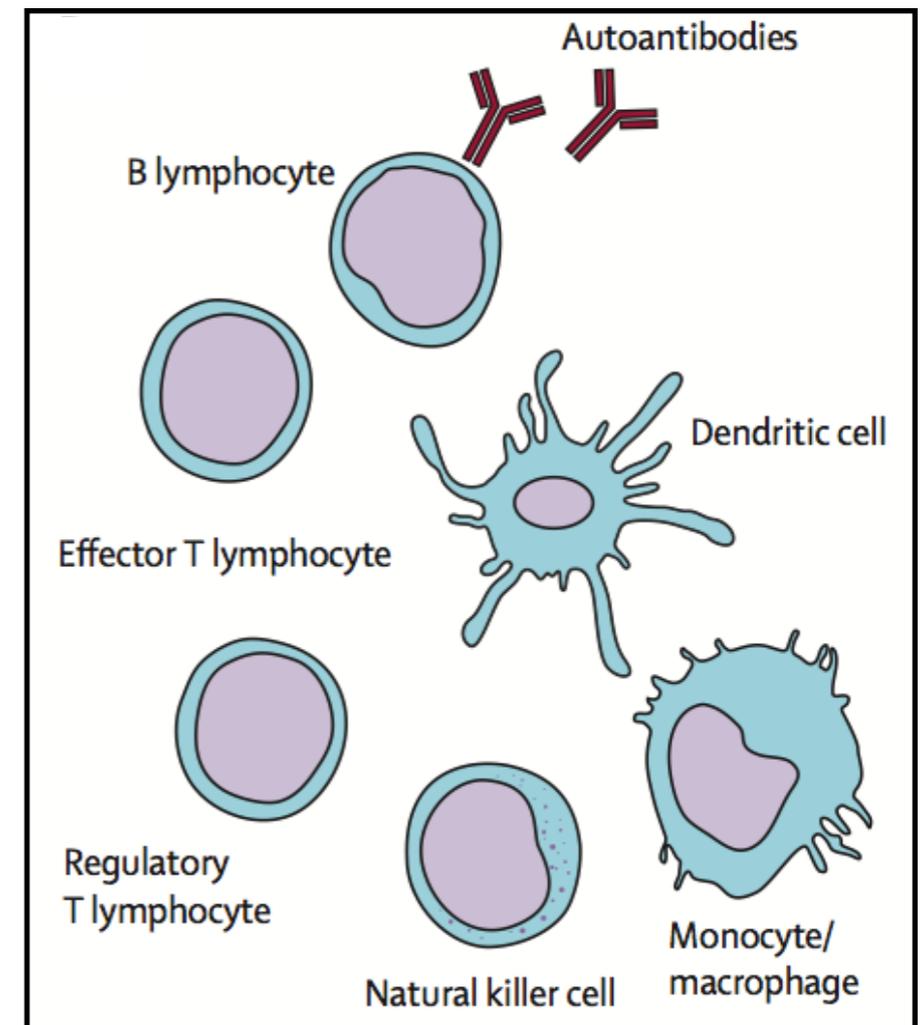
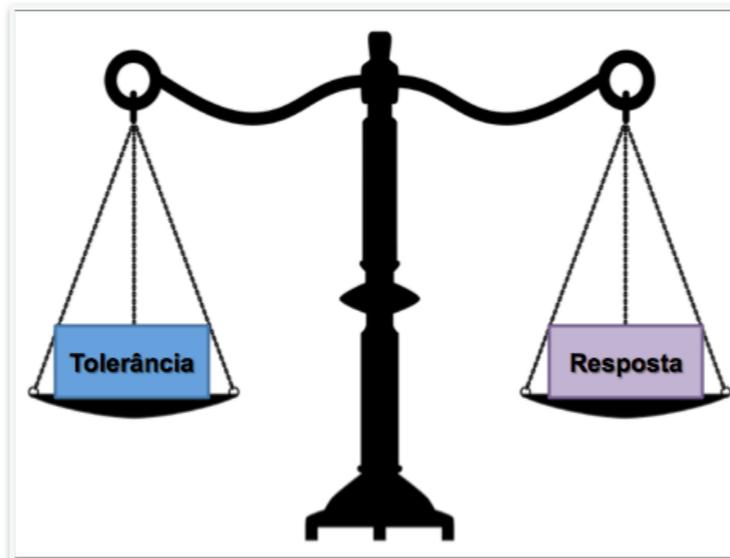
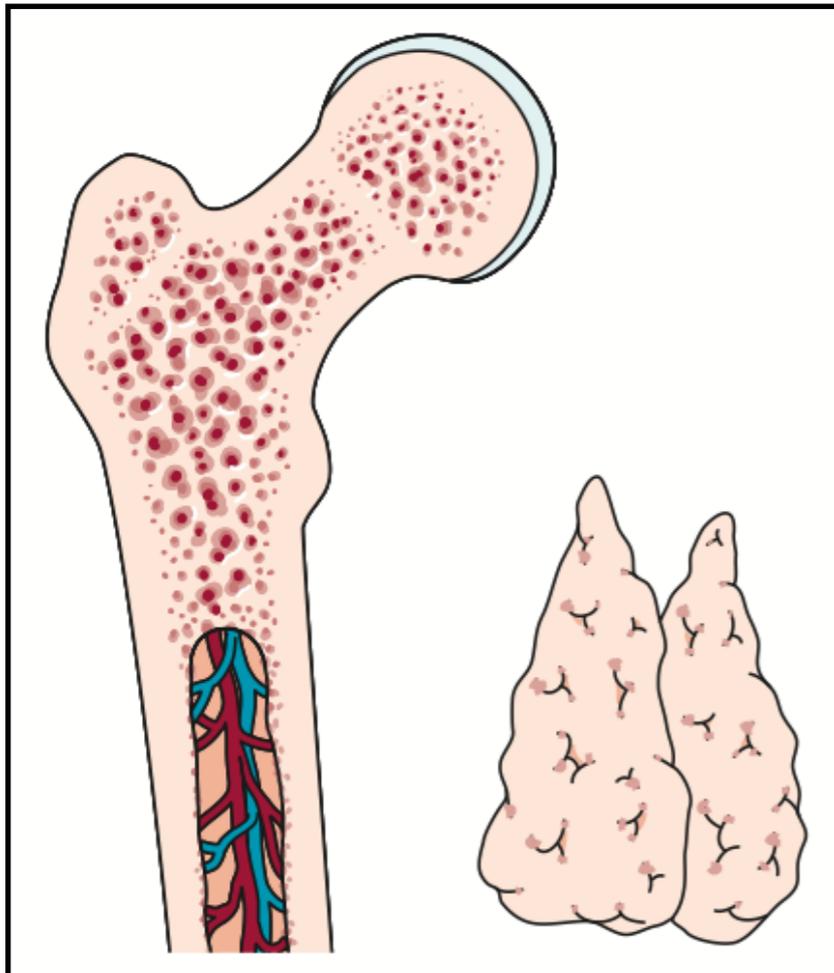
Estudos familiares

- ❖ Positividade para **3 ou 4** anticorpos
- ❖ **60 a 100%** de risco de desenvolver DM1 **(5 a 10 anos)**
(BINGLEY et al., 1994).

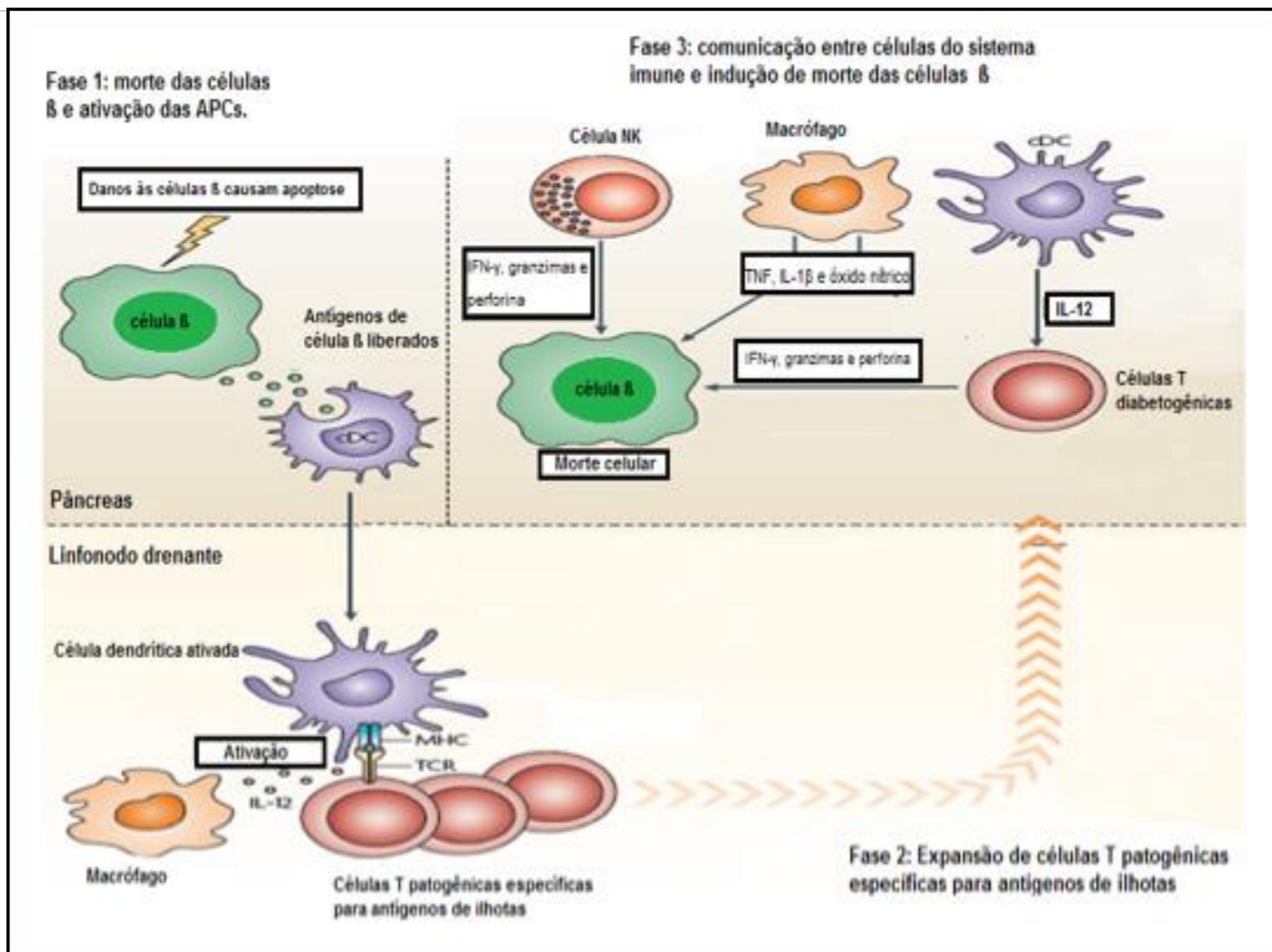
Processo auto-imune envolvendo a ilhota de Langerhans leva a destruição exclusivamente da célula Beta



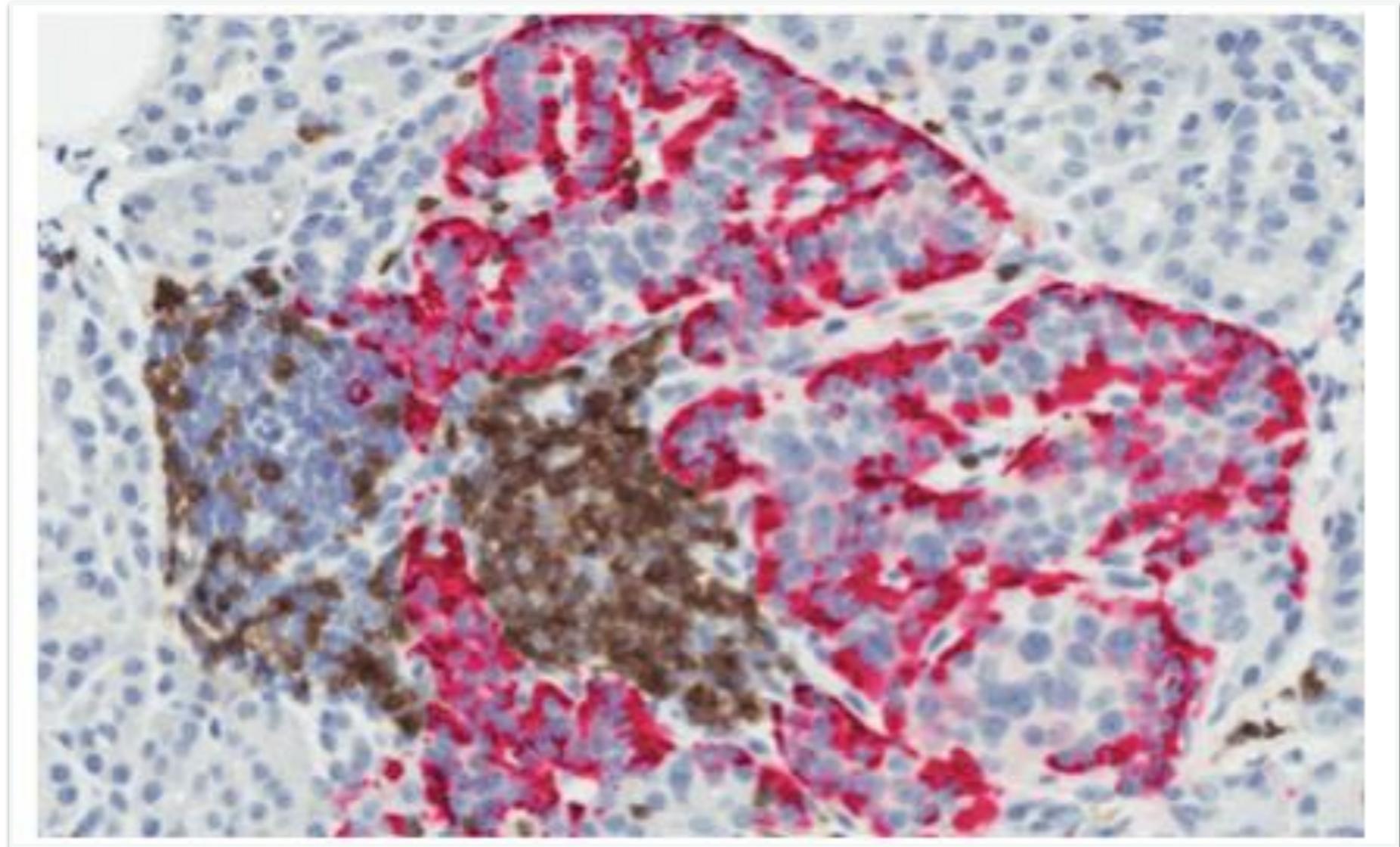
Defeitos na regulação imunológica



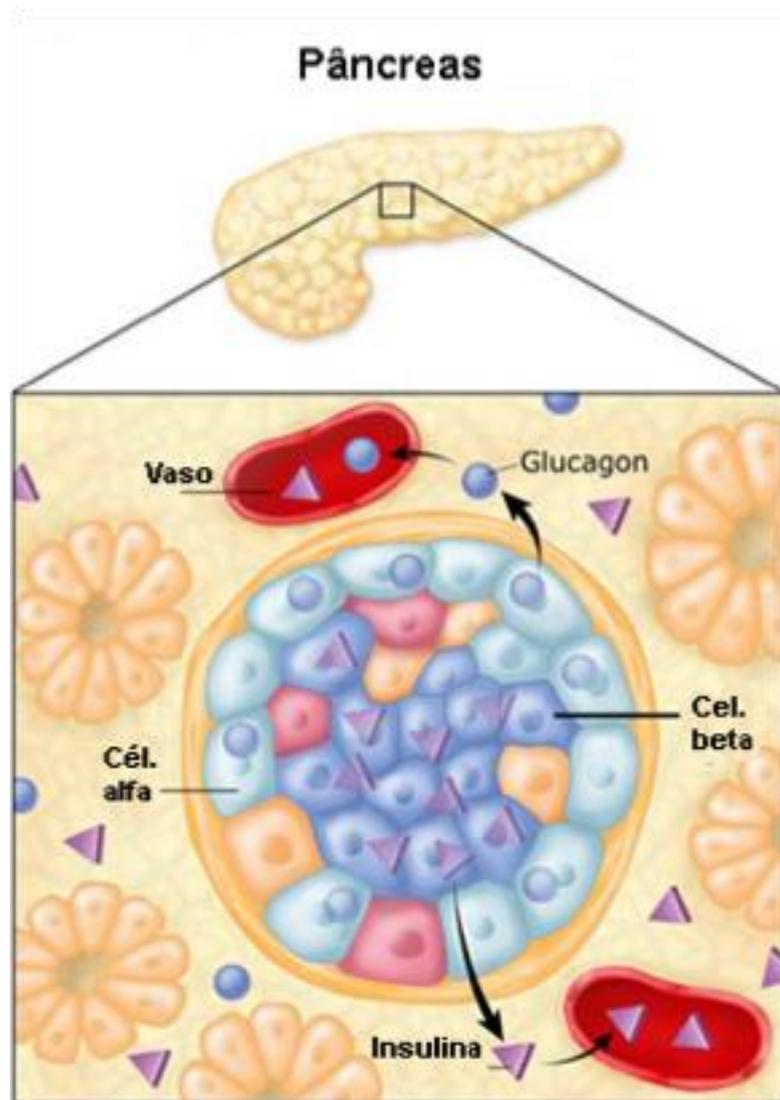
Ativação da imunidade celular no DM1



Insulite



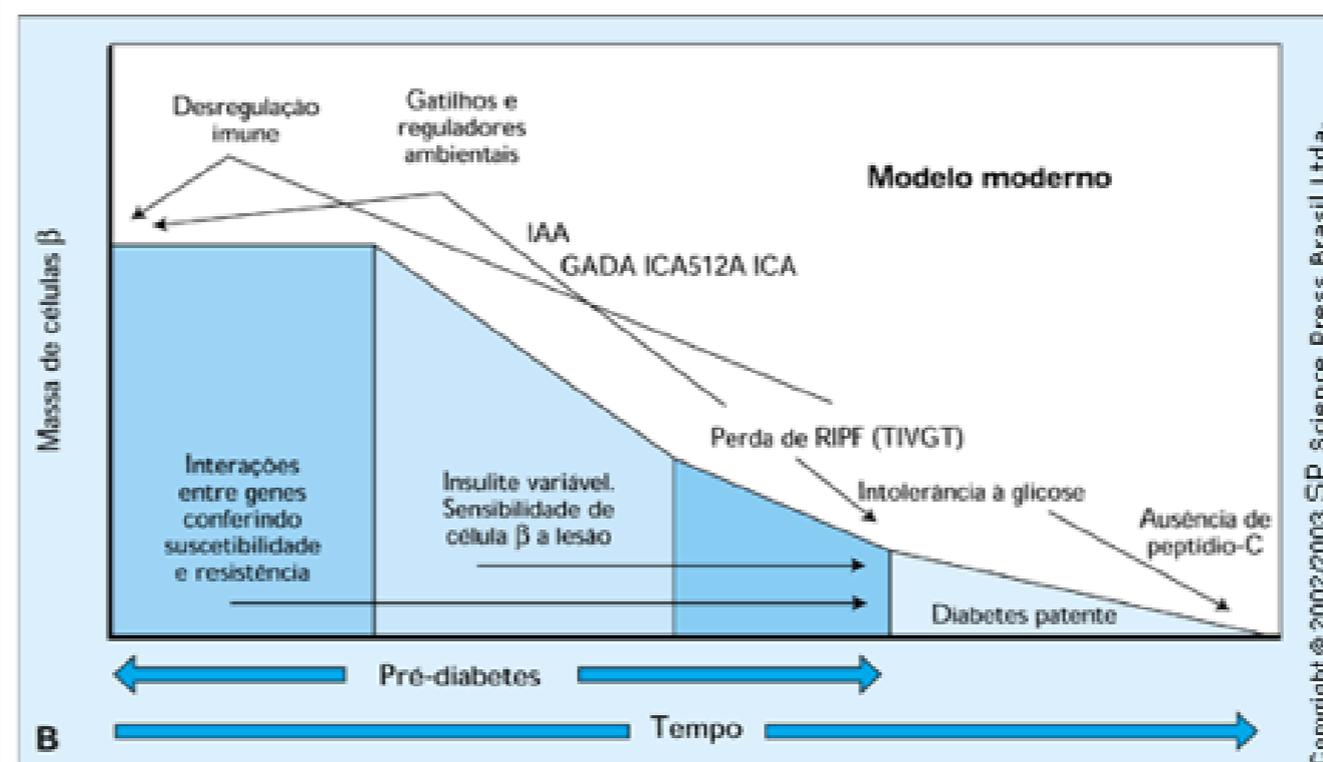
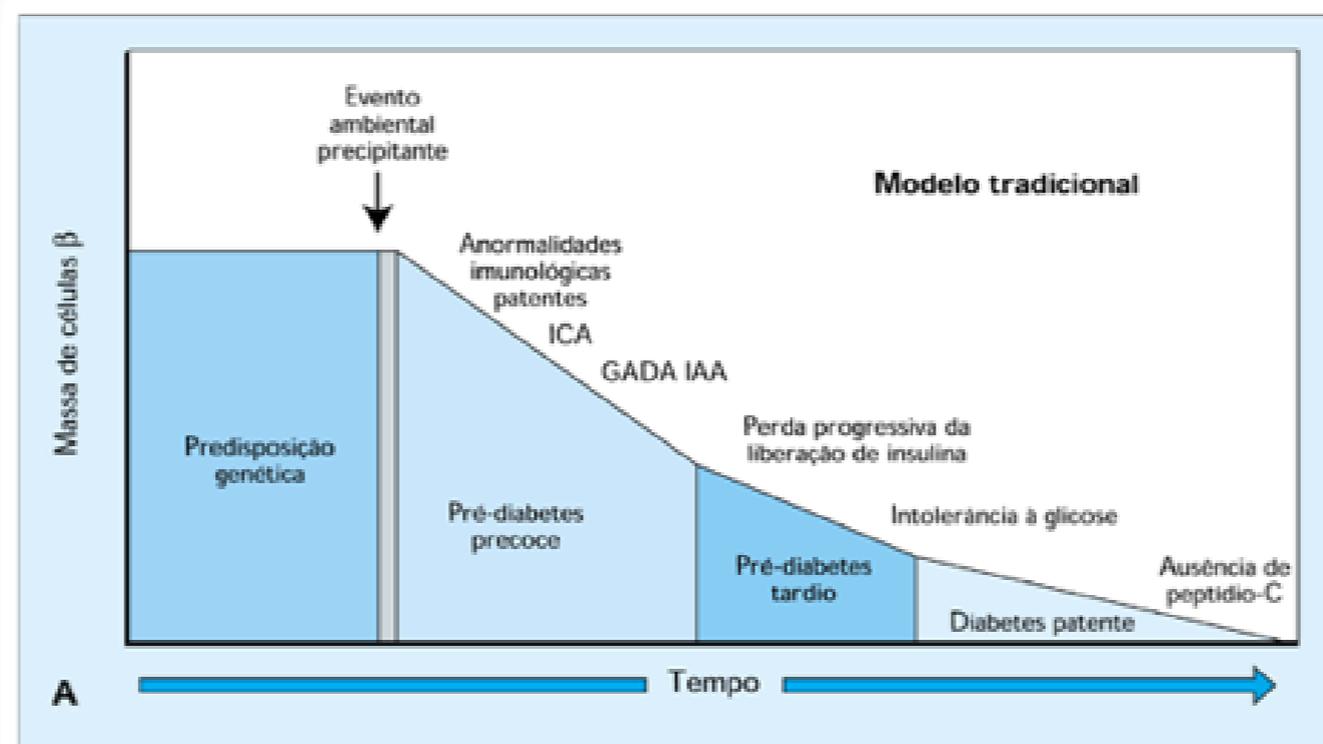
❖ **Infiltrado celular: CD8+, CD68+, CD4+, CD20+ e CD138+**



Tamanho do pâncreas

Menor em
pacientes que irão
desenvolver DM1

História Natural do DM1



1. Precipitating events might occur in utero

2. Genetic predisposition probably the key driver or linkage to immune abnormalities

(Precipitating event)

3. Beyond precipitating, environment might influence entire natural history

5. Presence of two or more islet autoantibodies might represent asymptomatic type 1 diabetes

6. Increasing glucose excursions as individual approaches symptomatic onset

Genetic predisposition

❖ Distúrbios na secreção de insulina com 2/3 de perda
❖ Manifestações clínicas com 90 a 95% de perda

...s produce low concentrations of C-peptide long after onset

β-cell mass

Normal insulin release

Glucose normal

diabetes

C-peptide present

No C-peptide

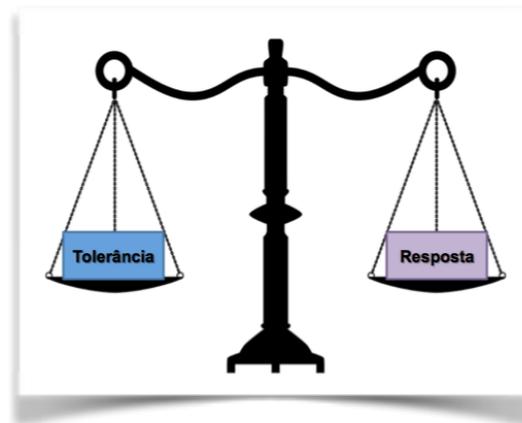
4. Although overall loss of β cells is potentially linear, it could show a relapsing or remitting pattern

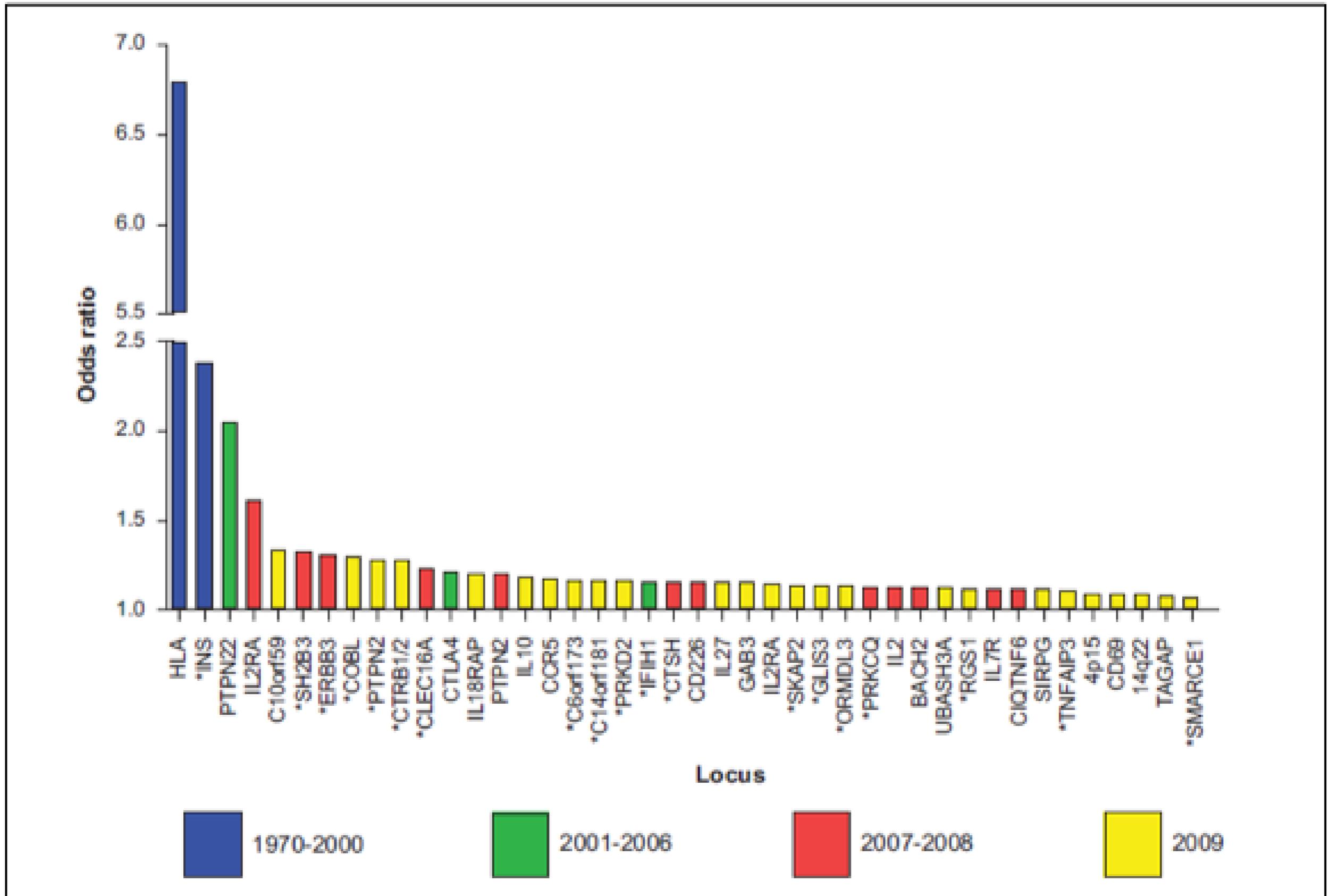
8. β-cell mass not always zero in longstanding patients

Age (years)

Genética do DM1

- ❖ Poligênica
- ❖ 40 loci relacionados com o desenvolvimento do diabetes autoimune
- ❖ Genes envolvidos na resposta imune/tolerância





Genes e DM1

INS: 2^o > contribuinte: **VNTR** classe I no promotor

LUCASSEN et al., 1993; BENNETT et al., 1995; PUGLIESE et al., 1997; VAFIADIS et al., 1997

PTPN22 (1p13.2) tirosina fosfatase linfóide, supressor da ativação de linfócitos T

BOTTINI et al., 2004; CRISWELL et al., 2005; BOTTINI et al., 2006

CTLA4 (2q33) regulador negativo da ativação de células T

POLYCHRONAKOS et al., 2011

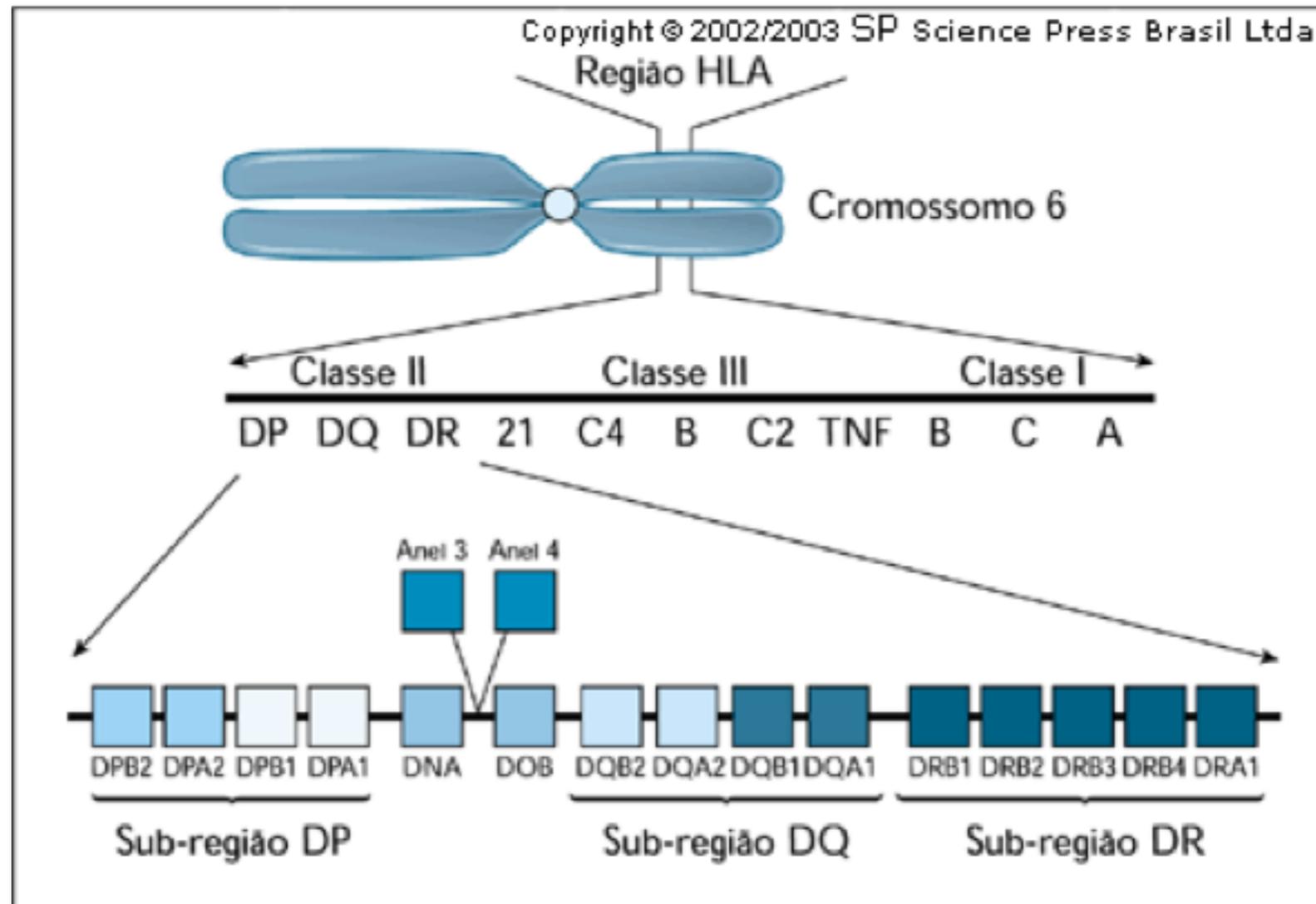
IL2RA (10p15) células Treg, cruciais na manutenção da homeostase

VELLA et al., 2005; LOWE et al., 2007; SAKAGUCHI et al., 2011

HLA antígeno leucocitário humano, responsável por 50% da susceptibilidade ao diabetes.

Atkinson, et al., 2014 Lancet, 383: 69-81.

HLA de classe II



Haplótipos de susceptibilidade e proteção

TIPOS DE HLA-DR E HLA-DQ E O RISCO DE DIABETES TIPO 1

Risco	Genótipo
Suscetível	DR3
	DR4
	DR1 (<DR3 ou DR4)
	DQA1*0301
	DQA1*0501
	DQB1*0201
	DQB1*0302
Resistente	DR2
	DR5 (< DR2)
	DQB1*0602
	DQB1*0301

Copyright © 2002/2003 SP Science Press Brasil Ltda.

HLA - Pop Brasileira

HLA-DR antigen	Patients (N = 65)	Control (N = 100)	Relative risk
1	18 (28)	26 (26)	1.09
2	7 (11)**	31 (31)	0.27
3	37 (57)*	28 (28)	3.40
4	35 (54)*	23 (23)	3.40
5	7 (11)	20 (20)	0.48
w6	6 (9)	6 (6)	1.59
7	2 (3)**	21 (21)	0.12
w8	1 (1.5)	2 (2)	0.77
w9	3 (5)	2 (2)	0.79
w10	0 (0)	0 (0)	0
3/4	25 (38)*	3 (3)	20.2

Associação dos alelos HLA-DRB1 e DQB1 em pacientes brasileiros com DM-1

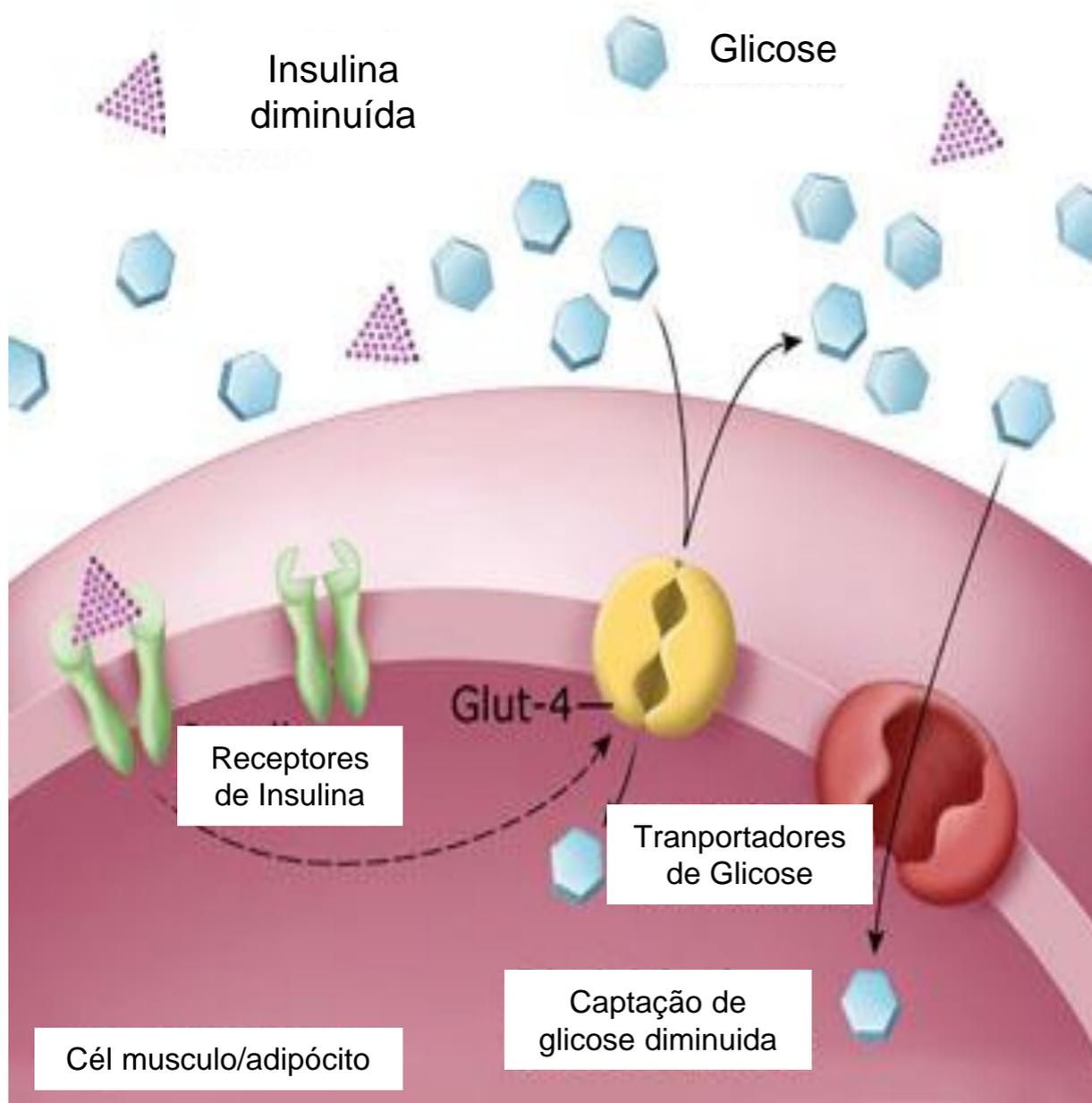
SUSCEPTIBILIDADE

	RR
• DRB1*03 (0301)	3,1
• DRB1*04 (0401, 0405)	1,7
• DQB1*02 (0201)	4,5
• DQB1*03 (0302)	4,9

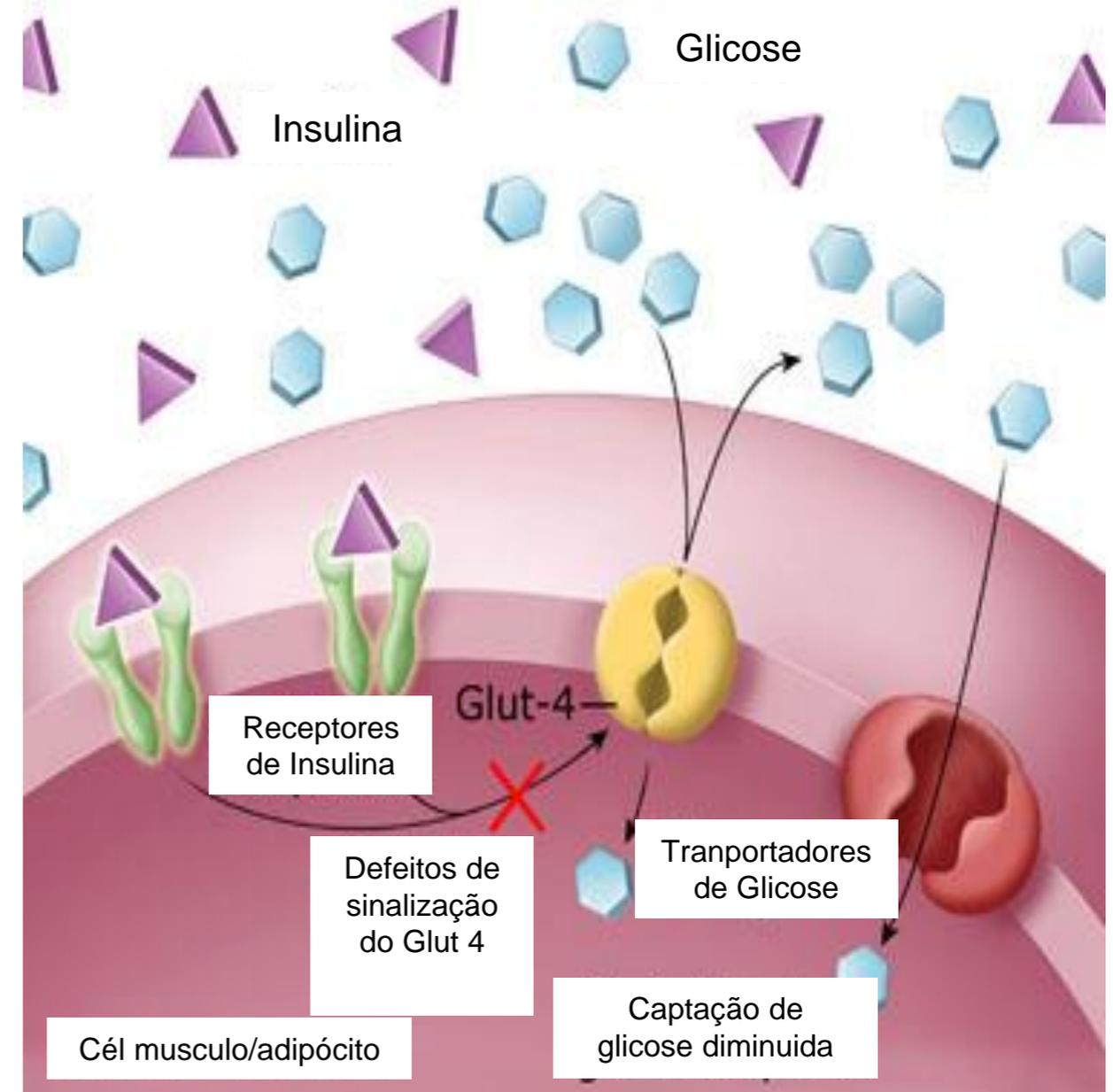
PROTEÇÃO

• DRB1*15 (1501)	0,39
• DQB1*06 (0602)	0,20

DM tipo 1: Deficiência de Insulina

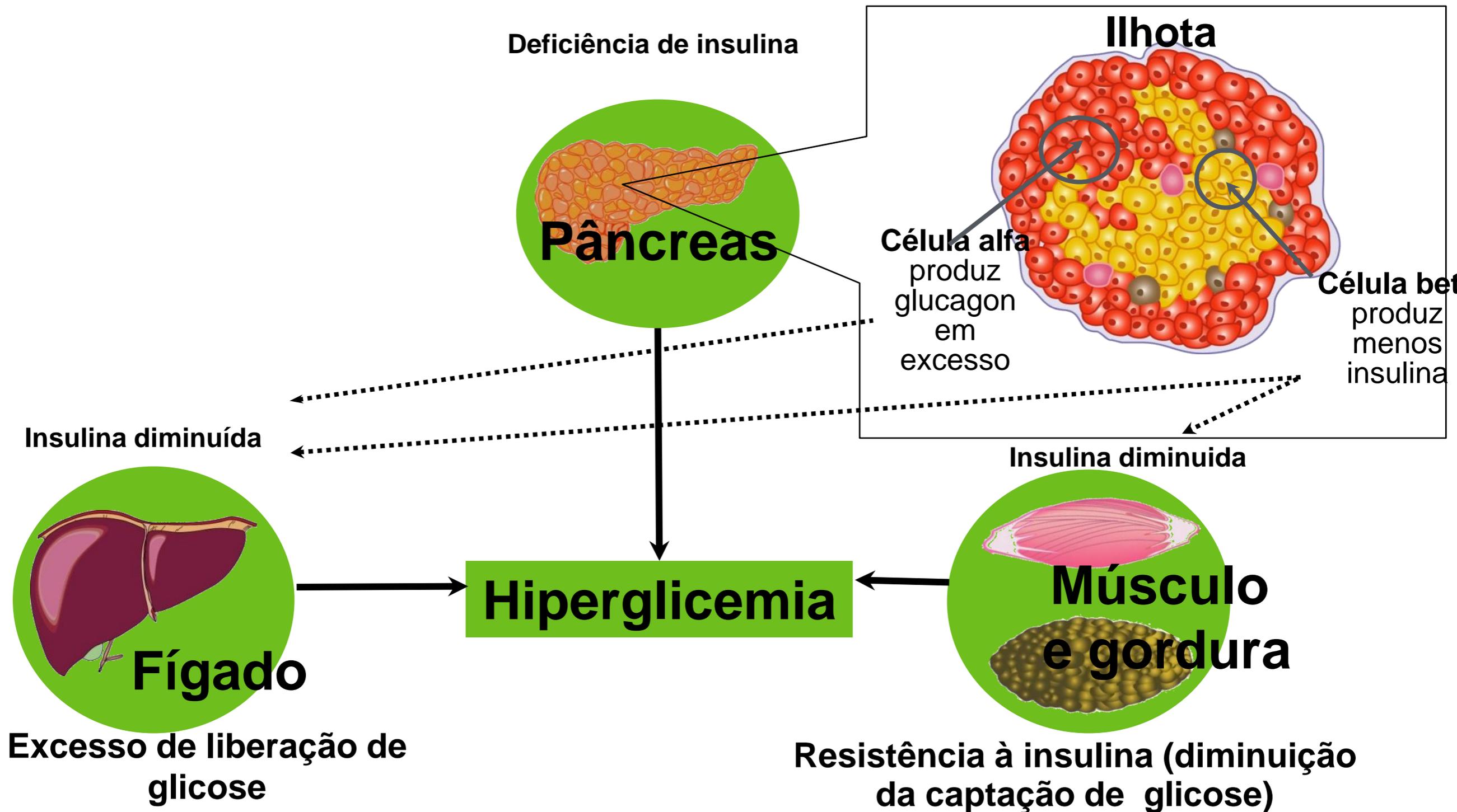


DM tipo 2: Resistência a Insulina



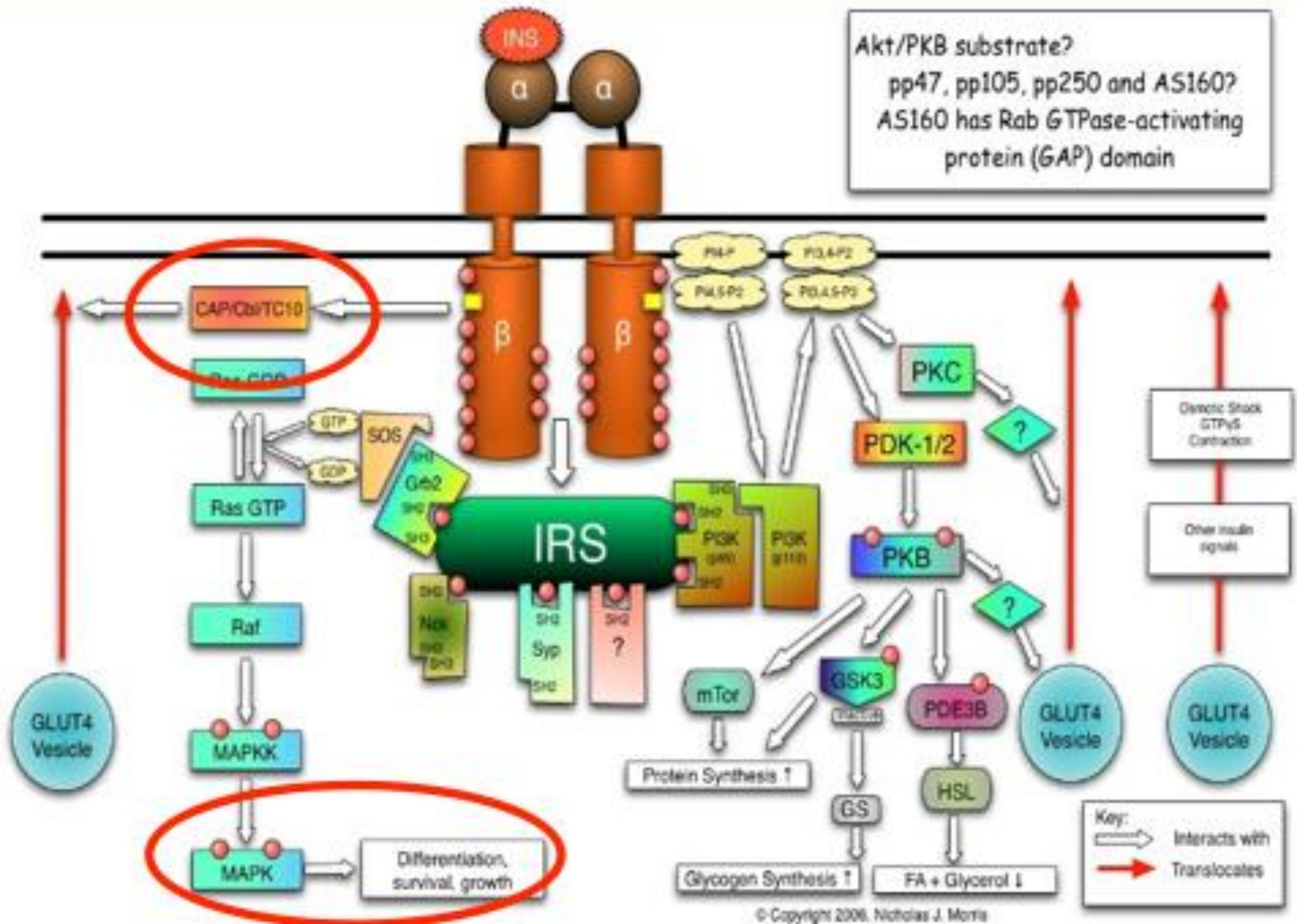
Hiperglicemia sérica

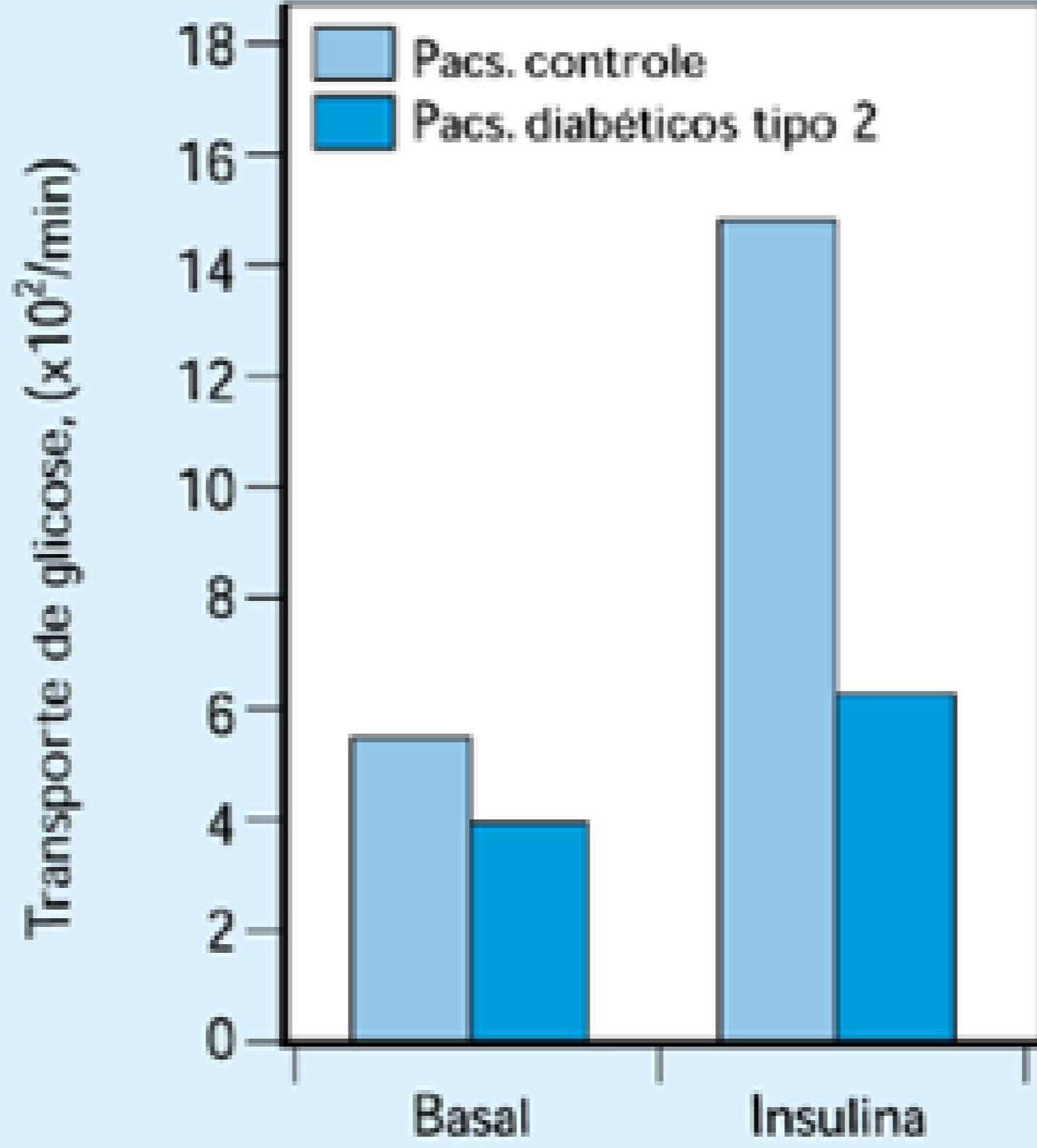
A Fisiopatologia do Diabetes Tipo 2 Envolve Três Defeitos Principais



Adaptado de Buse JB et al. In *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders, 2003:1427–1483; Buchanan TA *Clin Ther* 2003;25(suppl B):B32–B46; Powers AC. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005:2152–2180; Rhodes CJ *Science* 2005;307:380–384.

Akt/PKB substrate?
 pp47, pp105, pp250 and AS160?
 AS160 has Rab GTPase-activating protein (GAP) domain



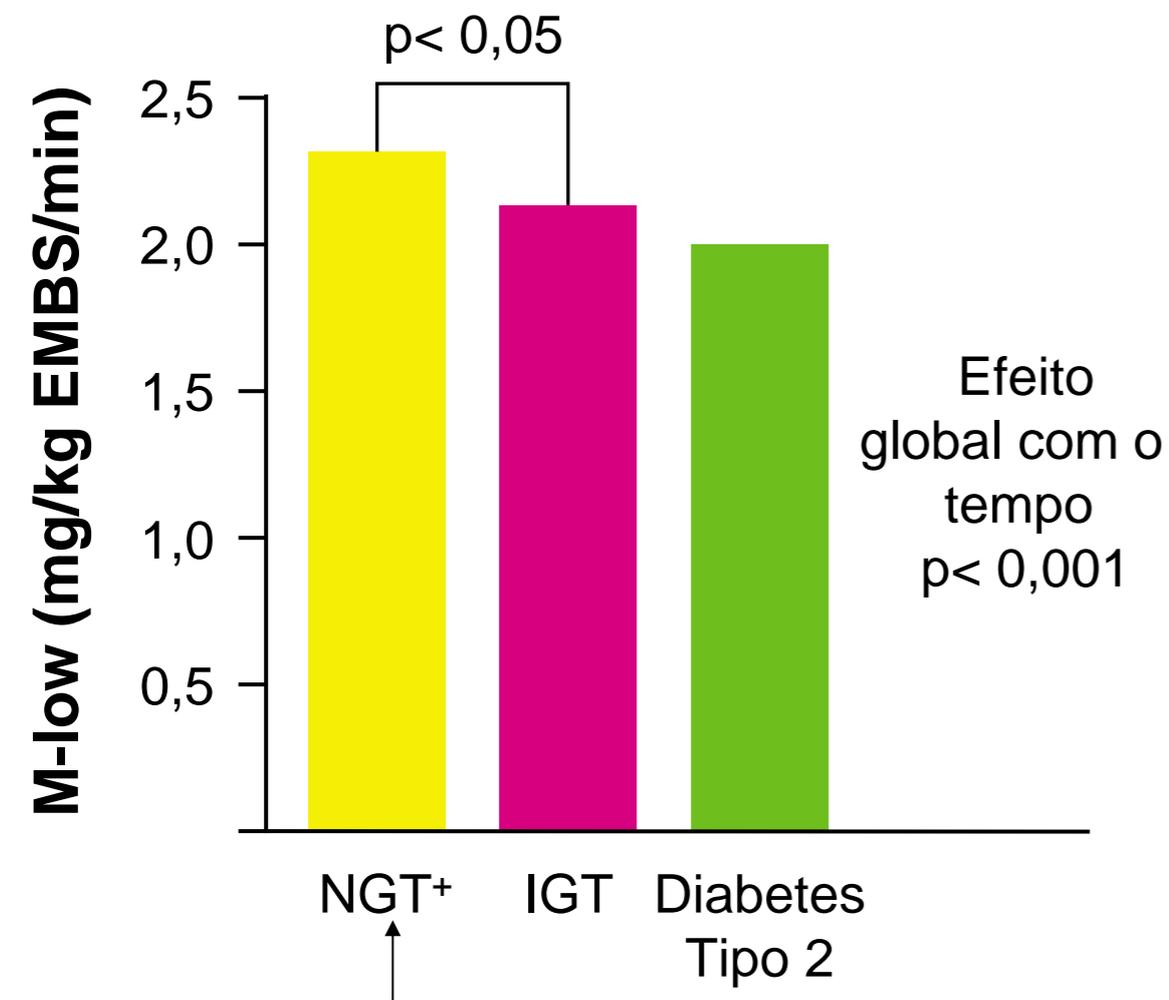


A Função das Células Beta é Anormal no Diabetes Tipo 2

- Um espectro de anormalidades funcionais está presente:
 - liberação oscilatória anormal de insulina
 - níveis aumentados de pró-insulina
 - perda da resposta de 1ª fase da insulina
 - resposta de 2ª fase da insulina anormal
 - perda progressiva da massa funcional de células beta

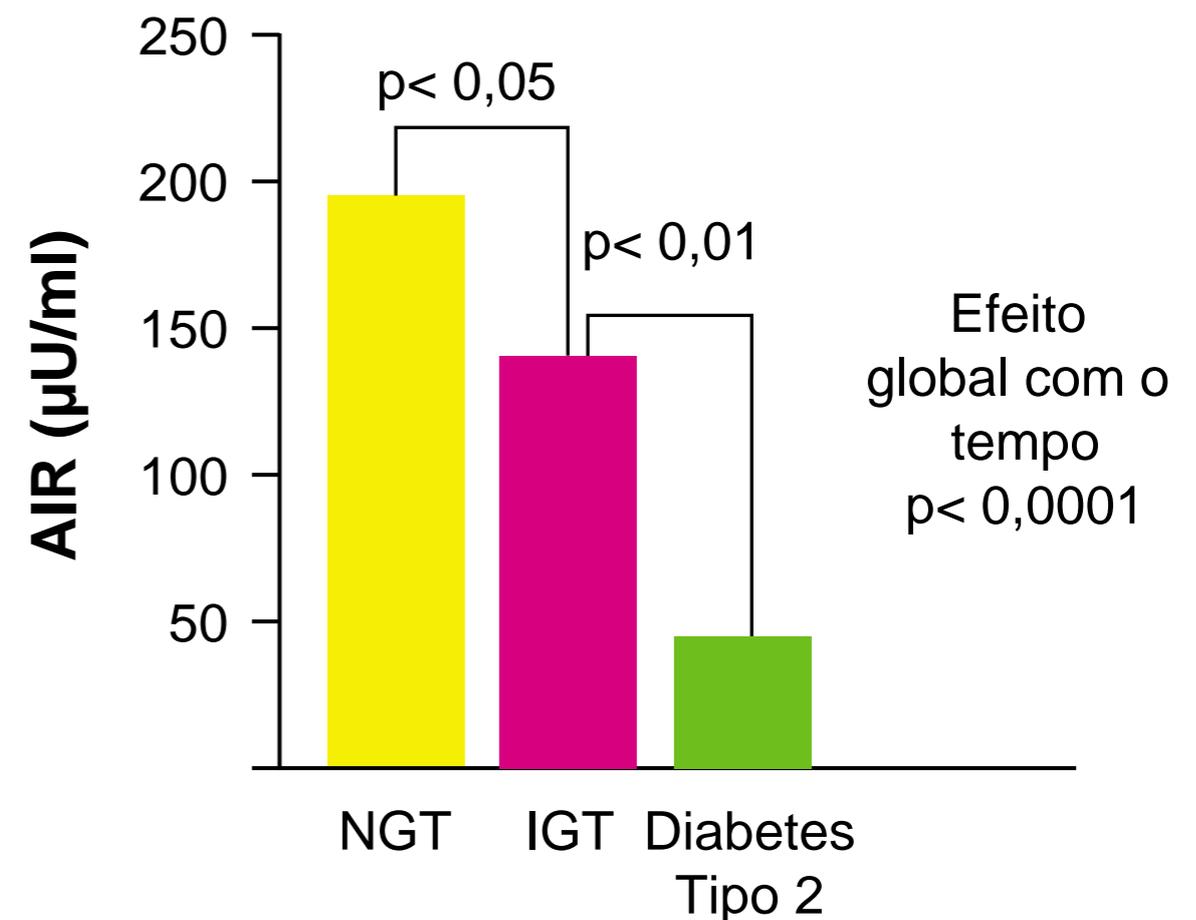
A Disfunção das Células Beta é Essencial para o Desenvolvimento do Diabetes Tipo 2

Sensibilidade à insulina

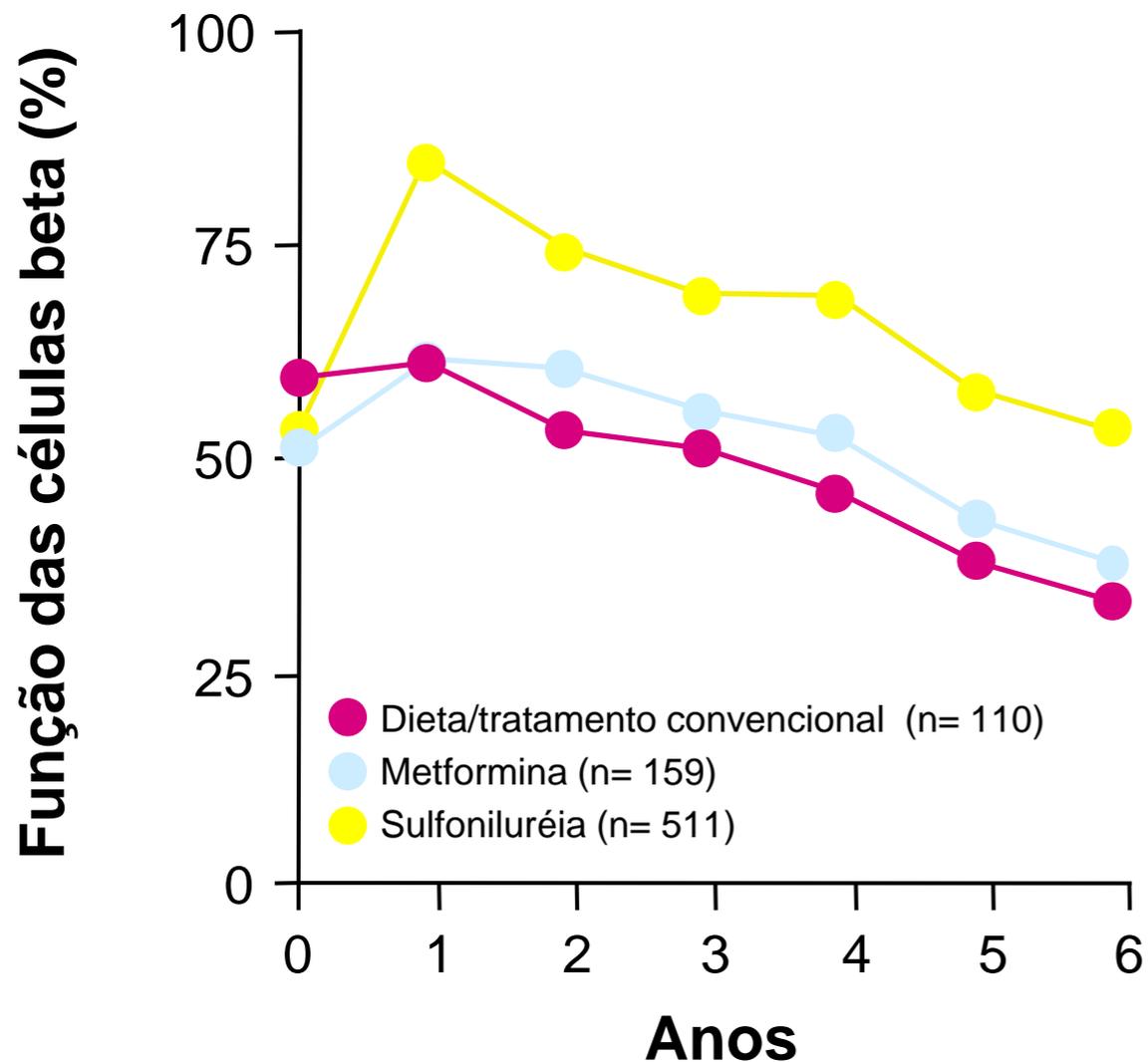


+Resistência à insulina já estabelecida

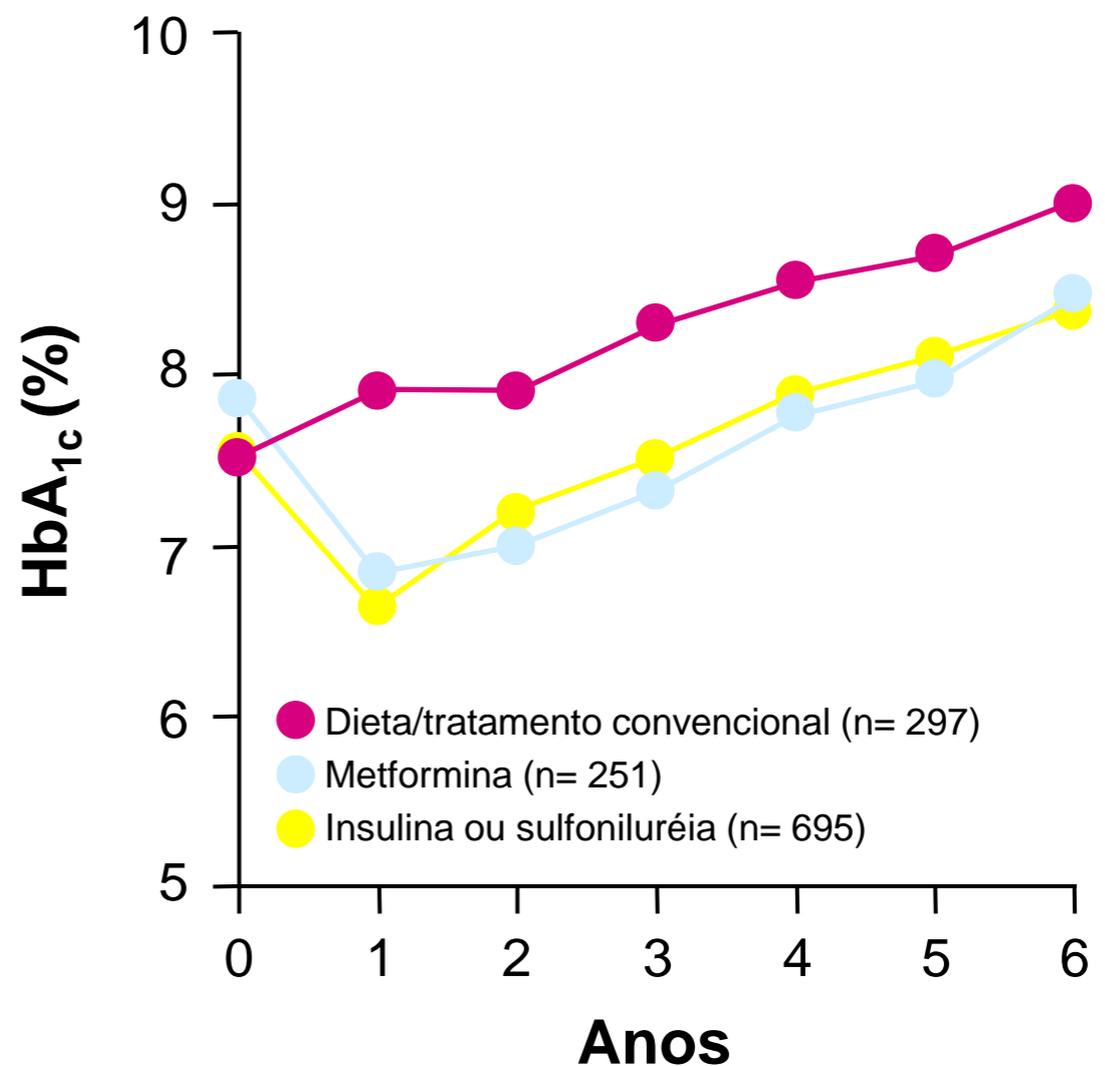
Função das células β



O Declínio na Função das Células Beta Foi Associado à Hiperglicemia Crescente



Função das células beta avaliada por HOMA

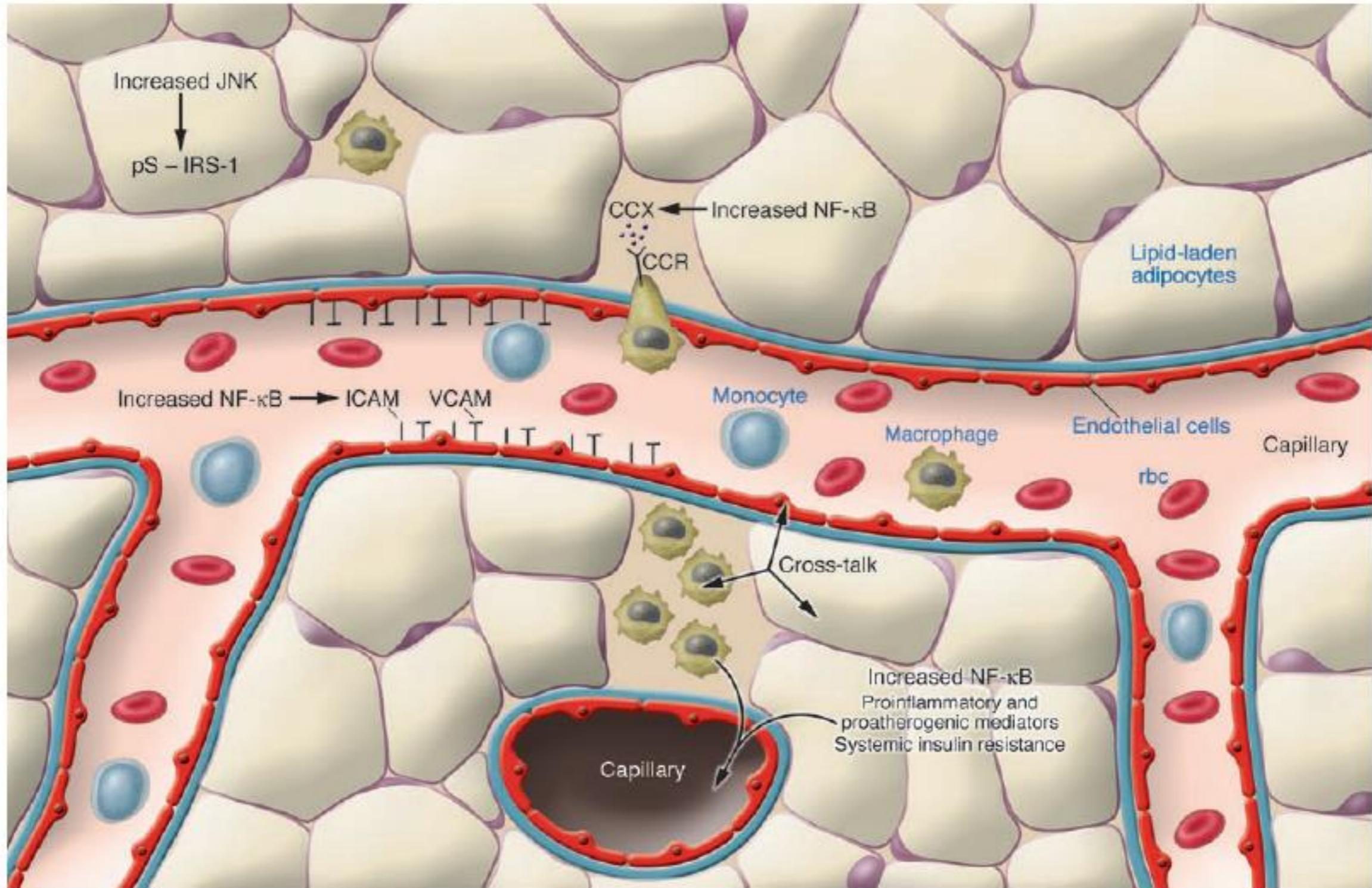


Resultados de HbA_{1c} de pacientes obesos

UKPDS= *United Kingdom Prospective Diabetes Study*; HbA_{1c}= hemoglobina glicosilada

Adaptado de UKPDS Group *Diabetes* 1995;44:1249–1258.

Processo inflamatório do DM2



Processo inflamatório do DM2

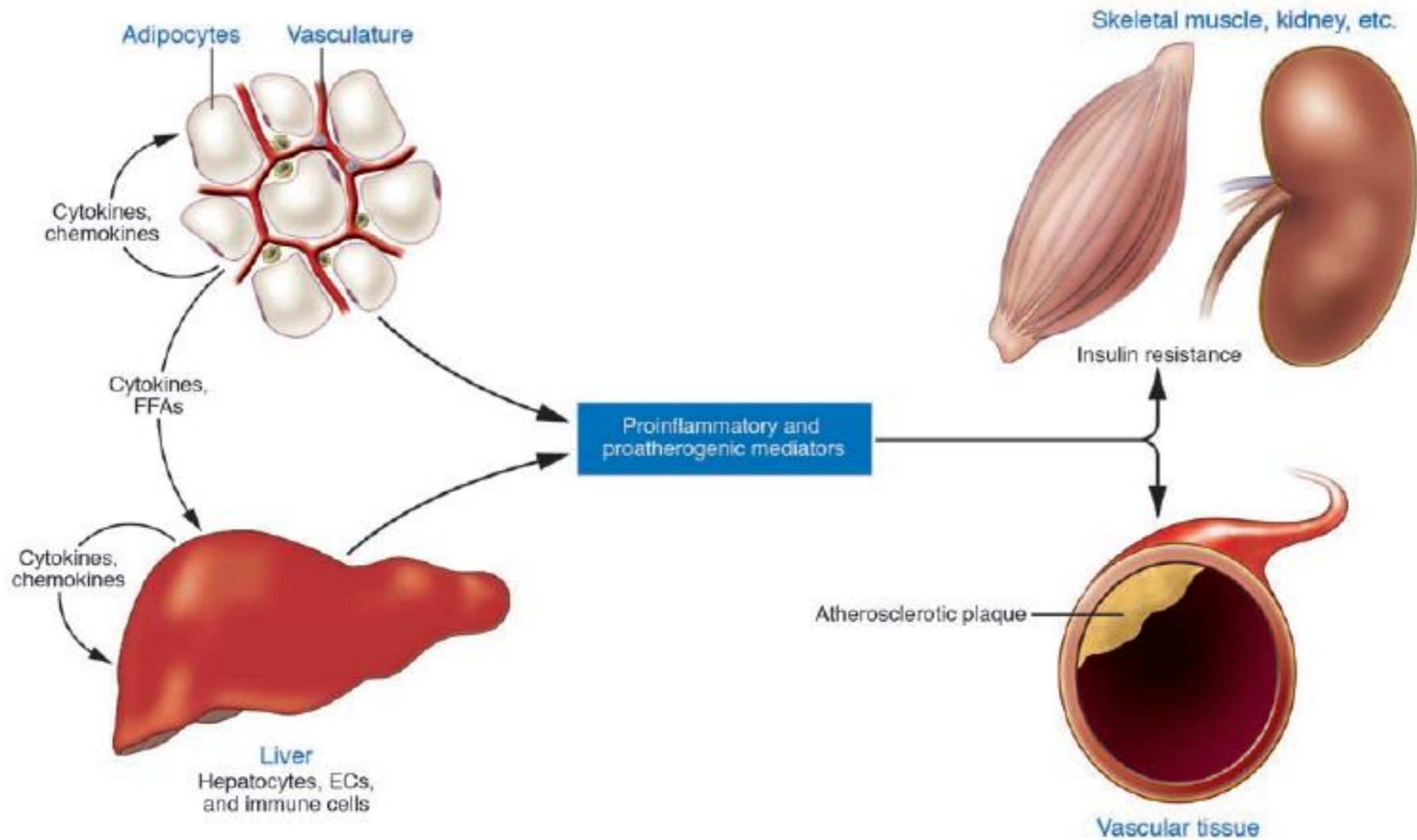
Box 1

NF- κ B target gene products with potential involvement in the pathogenesis of insulin resistance, T2D, and/or atherosclerosis

Cytokines and chemokines	Transcription factors	Receptors and surface proteins	Others
TNF- α	TNFR p55	p65 RelA	PAI-1
IFN- γ	TNFR p75	NF- κ B p50	SAA
Resistin	IFNR subunits	IKK α	Angiotensinogen
IL-1 β	IL-1R	IKK β	CRP
IL-6	IL-6R	I κ B α	COX2
IL-8	CD40	A20	iNOS
IL-10	CD40 ligand		VEGF
IL-12	E-selectin		IGFBPs
IL-18,	P-selectin		MnSOD
Lymphotoxins	ICAM-1		
TGF- β	VCAM-1		
MCP-1	CCR2		
MIP-1 α	TLR2		
MIP-1 β	TLR4		
MIP-2	Lox-1		
MIP-3 α	RAGE		
	RANTES		

IFNR, IFN receptor; IGFBP, IGF-binding protein; IL-1R, IL-1 receptor; MnSOD, manganese superoxide dismutase; SAA, serum amyloid A; TNFR, TNF receptor.

Processo inflamatório do DM2



Diabetes Mellitus
tipo 2

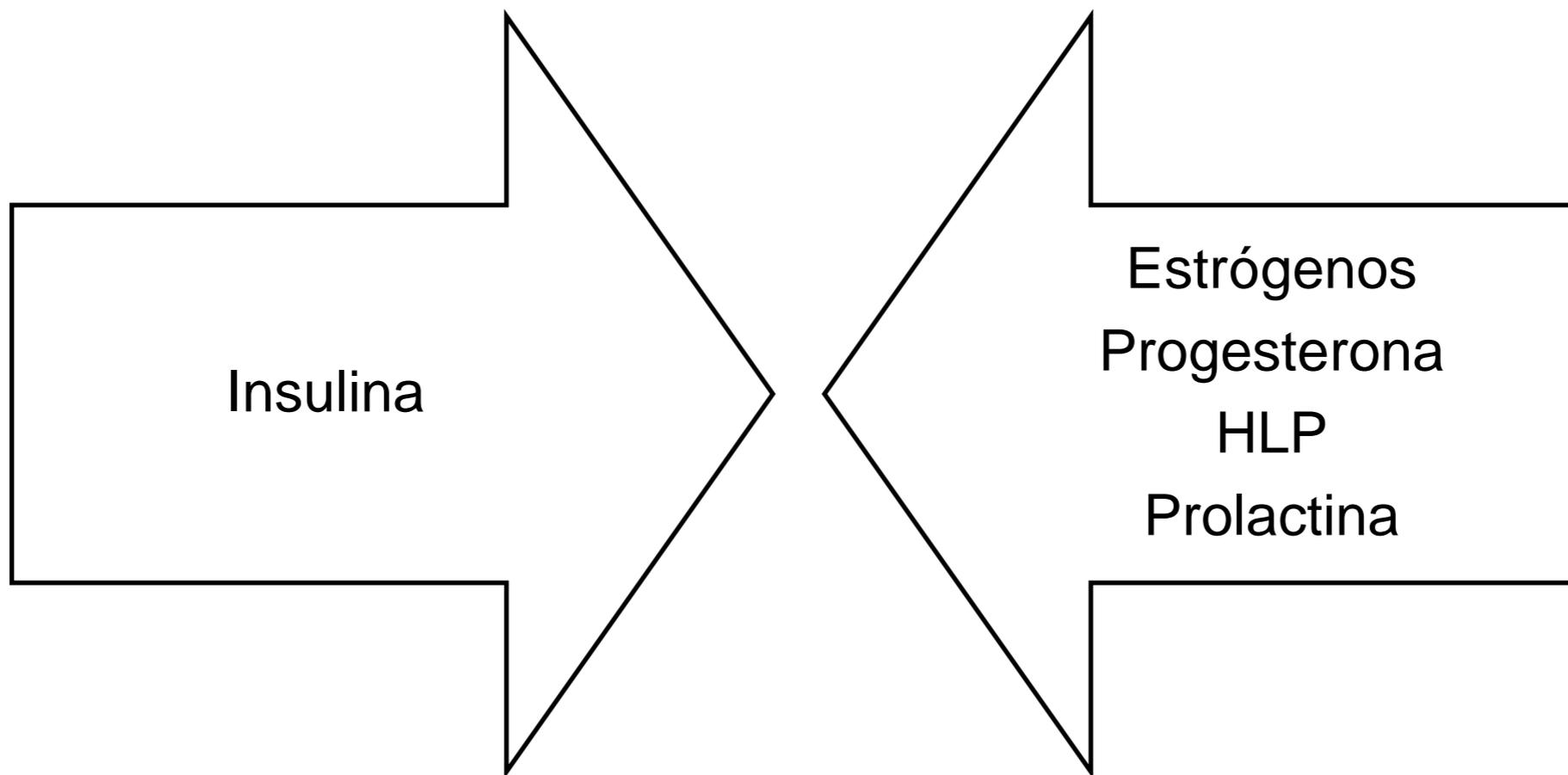
Obesidade



Resistência Insulínica

Diabetes Gestacional

- Intolerância aos carboidratos diagnosticado pela primeira vez durante a gestação.
- 3 a 25% das gestações
- Maior morbimortalidade perinatais
- Reclassificação pós-parto
- 10 a 35% de risco de desenvolver DM em 16 anos pós parto



RESISTÊNCIA INSULÍNICA

FIM