



DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: FATORES DESENCADEANTES, ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS

Amanda Ellen Costa da Silva ¹
Cizone Maria Carneiro Acioly ²

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença causada por uma reação autoimune que provoca o ataque das células responsáveis pela produção de insulina que compõem as ilhotas pancreáticas, desencadeando o aumento da glicemia plasmática e, conseqüentemente, trazendo sintomas e complicações para o paciente portador. Esta reação autoimune é mediada por diversos componentes imunológicos e é desencadeada por fatores genéticos e ambientais. O presente trabalho teve como objetivo analisar os fatores desencadeantes e os aspectos imunopatológicos que atuam na evolução do diabetes mellitus tipo 1 a partir da literatura. Trata-se de uma revisão bibliográfica formulada através de 22 artigos publicados em acesso online entre 2015 e 2020 escritos em língua portuguesa e inglesa nas bases de dados SCIELO, Google Scholar, PubMed e ResearchGate. A partir disso foi possível observar a participação da expressão genética na contribuição para o desenvolvimento e a suscetibilidade genética da DM1; fatores ambientais como a exposição ou a não exposição a infecções virais e substâncias tóxicas e a ingestão de determinados alimentos; bem como a deficiência de vitamina D também estão envolvidos na evolução da doença. Além disso, pode-se perceber a atuação dos componentes do sistema imune para a patogenia da doença. Por fim, apesar de a DM1 ser fortemente discutida, ainda existe uma carência de estudos profundos acerca de determinadas teorias sobre os fatores desencadeantes da doença e os aspectos imunológicos que desenvolvem a doença.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 1, imunologia, patologia, fatores desencadeantes.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica derivada da deficiência insulínica e da hiperglicemia, ocasionada pela destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina (DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018). A destruição dessas células ocasiona aumento da glicemia plasmática, desencadeando sintomas como a poliúria e a polidipsia. Quando os níveis de glicemia plasmática não são normalizados através do tratamento, complicações vasculares podem surgir (KATSAROU et al, 2017).

A DM1 é causada por uma reação onde o sistema imunológico ataca as células beta das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Em consequência disso, o organismo produz pouca ou nenhuma quantidade desse hormônio. As causas desse processo autodestrutivo ainda não foram compreendidas em sua totalidade, mas acredita-se que seja

¹ Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, amandaellencs@gmail.com;

² Professora do Curso de Enfermagem da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, profizone@hotmail.com;



desencadeada a partir de uma combinação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais, tais quais infecções virais, toxinas ou condições alimentares (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

O quadro patogênico da DM1 possui quatro estágios, sendo eles: quadro pré-clínico, onde o organismo passa a gerar uma resposta autoimune contra as células beta, produtoras de insulina, causando uma diminuição progressiva da resposta insulínica ao aumento da glicose plasmática; o início da diabetes clínica; fase de remissão transitória; estágio com presença de complicações agudas, crônicas e morte (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

A diabetes mellitus afeta cerca de 8,8% da população mundial compreendida entre 20 e 79 anos de idade (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). O Brasil não é uma exceção em meio a esses dados. Em 2017, o Internacional Diabetes Federation apontou o Brasil como o país com a quarta maior população de indivíduos com diabetes, o maior índice da América do Central e do Sul (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2017). Além disso, em 2015, o coeficiente de mortalidade pela doença no país foi de 26.82%, segundo dados do Global Burden Disease (DUNCAN *et al*, 2017).

Em relação ao DM1 é estimado que entre 7 e 12% da população mundial tenha a doença. Nos países desenvolvidos, a maioria das crianças que desenvolveu a diabetes possui a DM1. No Brasil, cerca de 88 mil crianças e adolescentes convivem com a doença, sendo o terceiro país com o maior número de crianças e adolescentes abaixo dos 20 anos com DM1 no mundo (INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Portanto, levando em consideração a importância epidemiológica e a determinante participação dos fatores imunológicos no desenvolvimento da doença, esse estudo teve como objetivo analisar os fatores desencadeantes e os aspectos imunopatológicos que atuam na evolução do diabetes melitus tipo 1 a partir da literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada em artigos em língua portuguesa e inglesa publicados entre 2015 e 2020 nas bases de dados SCIELO, Google Scholar, PubMed e Research Gate, usando os descritores: Diabetes *mellitus* tipo 1, imunologia, patologia e fatores desencadeantes. Os artigos foram selecionados mediante a observância dos seguintes critérios de elegibilidade: pertinência com o tema alvo da pesquisa, serem artigos completos e originais.



A busca foi realizada pelo acesso on-line e, utilizando os critérios de inclusão, a amostra final desta revisão integrativa foi constituída de 22 artigos.

Para guiar a revisão bibliográfica, formulou-se a seguinte questão: quais são os fatores desencadeantes e aspectos imunopatológicos que atuam na evolução do diabetes melitus tipo 1?

REFERENCIAL TEÓRICO

Fatores Desencadeantes

A diabetes é desencadeada por fatores genéticos, como a expressão de HLA, IDDM2, CTLA4 e PTPN22, e, de acordo com teorias, também está relacionada com a exposição ou a ausência de exposição à infecções virais e substâncias tóxicas, bem como a ingestão de determinados alimentos e a deficiência de vitamina D.

Fatores Genéticos

Mais de 60 *loci* de genes podem estar associados com a suscetibilidade à DM1. (GOMES, 2016). Boa parte desses *loci* estão relacionados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC), como o HLA. Outros genes não relacionados ao MHC também participam no desenvolvimento da DM1 (NASCIMENTO; GOMES; RODRIGUES, 2015).

HLA

O sistema leucocitário humano (HLA) é uma região presente no MHC, que está localizado no braço curto do cromossomo 6. O MHC é considerado o maior responsável causador da DM1 através da transmissão genética (NASCIMENTO; GOMES; RODRIGUES, 2015). Apesar do HLA de classe II ser o maior contribuinte da suscetibilidade da DM1, é possível observar uma grande expressão de HLA de classe I nas ilhotas pancreáticas, ainda que não exclusivamente em células beta (FAGBEMI *et al*, 2017; RICHARDSON *et al*, 2016). É provável que o HLA atue agindo como predisponente para a DM1 ao estimular a autoimunidade (NASCIMENTO; GOMES; RODRIGUES, 2015).

IDDM2

Essa região fica próxima ao gene codificador da pro-insulina, no braço curto do cromossomo 11 (PASCHOU *et al*, 2018). O IDDM2 é o segundo principal locus relacionado a suscetibilidade para a DM1 que não está relacionado ao MHC. Esse locus está relacionado com o gene da insulina e a expressão desse hormônio (GOMES, 2016). Apesar de não ser o gene codificador da insulina, ele é um importante participante na iniciação da transcrição desse hormônio (PASCHOU *et al*, 2018).



CTLA4

Esse gene está localizado no braço longo do cromossomo 2 (PASCHOU et al, 2018). Sua função é agir na regulação negativa do linfócito T através da codificação de uma molécula específica (GOMES, 2016). O CTLA4 produz um receptor que inibe o linfócito T, impedindo-os de realizar suas funções e, conseqüentemente, diminuindo a seleção de linfócitos T autoreativos que atuam no desenvolvimento da DM1 (NASCIMENTO; GOMES; RODRIGUES, 2015).

PTPN22

Esse gene é responsável por codificar a tirosina fosfatase linfocitária, que atua inibindo a ativação de células T (GOMES, 2016). Ele atua de forma semelhante ao CTLA4, pois ao inibir a ativação dos linfócitos T e impedir que eles realizem suas funções, não há a seleção dos linfócitos T autoreativos, implicando na autoimunidade (NASCIMENTO; GOMES; RODRIGUES, 2015). O PTPN22 está relacionado a diversas outras doenças autoimunes além da DM1 (PASCHOU *et al*, 2018).

Fatores Ambientais

A patogênese da DM1 também está relacionada com fatores ambientais, que incluem infecções virais, exposição a toxinas e a nutrientes específicos. Contudo, muitos dos efeitos advindos desses fatores ainda não foram elucidados (PASCHOU *et al*, 2018).

Infecções virais

Essa teoria tem como base que os vírus, especialmente enterovírus, têm a capacidade de induzir autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas, a destruição de células beta e a redução da produção de insulina, desencadeando o quadro de DM1 (ESPOSITO *et al*, 2019).

Teoria da Higiene

Essa teoria, controversa a anterior, indica que a diminuição da exposição a estímulos ambientais, como infecções virais, aumenta a predisposição para doenças autoimunes, como a DM1. Os agentes infecciosos são responsáveis por exercer um mecanismo de defesa que protege os indivíduos contra doenças autoimunes (JAKOBSEN; SZEREDAY, 2019).

Exposição

A exposição do indivíduo à substâncias tóxicas para as células betas é considerado um dos mecanismos de lesão tecidual causadores da diabetes. (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016). Essas substâncias tóxicas indutoras da diabetes podem ser de origem medicamentosa ou de agentes químicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).



Fatores relacionados à nutrição

A ingestão de determinados alimentos de forma precoce, como glúten e leite, sugere que possa predispor casos de DM1. Estudos experimentais constataram que a ingestão de glúten poderia favorecer o surgimento de DM1, especialmente em crianças menores de quatro meses de idade. Além deste, a ingestão de leite bovino tem demonstrando relação com a DM1 em crianças, devido aos complexos proteicos diferentes. O leite materno, apesar disso, demonstra um efeito protetivo quanto à DM1 (ESPOSITO *et al*, 2019).

Outros fatores

Fatores relacionados à Vitamina D

A vitamina D desempenha funções fundamentais no metabolismo da glicose, atuando diretamente nas células beta pancreáticas. A deficiência desta está relacionada com o desenvolvimento da DM1 (OLIVEIRA *et al*, 2016). Um grande número de estudos demonstrou que a deficiência de vitamina D está presente em pacientes com DM1 e com quadros de autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas (ESPOSITO *et al*, 2019). Além disso, a deficiência de vitamina D também está ligada com a resistência à insulina (OLIVEIRA *et al*, 2016).

Aspectos Imunológicos – O Sistema Imune na DM1

A DM1 é causada devido à destruição das células produtoras de insulina, as células beta, através de uma resposta autoimune que envolve diversos componentes do sistema imunológico do organismo (RUA, 2017).

O sistema imune inato

O sistema imune inato consiste em variados tipos de células e moléculas solúveis presentes nos tecidos e no sangue cuja função é prevenir e eliminar microorganismos causadores de infecções (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015).

Alguns dos muitos componentes do sistema imune inato atuam no desenvolvimento da autoimunidade causadora da DM1, como os receptores Toll-like, neutrófilos e células *natural killer* (NK) (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Receptores Toll-like



Esses receptores reconhecem padrões de diversos tipos celulares que identificam produtos derivados de microorganismos, como também de moléculas vindas de células estressadas ou em morte (ABBAS; LICHTMAN; PILAI, 2015).

Esses receptores detectam padrões associados a dano e patógenos a fim de iniciar uma resposta inflamatória. Na diabetes, os receptores promovem a produção de citocinas proinflamatórias que induzem o processo inflamatório da DM1 (GARIBOTTO *et al*, 2017).

Os receptores *toll-like* parecem também estarem envolvidos na inflamação vascular e na disfunção endotelial, onde sua ativação tem um papel importante na microangiopatia diabética, que pode envolver órgãos como os rins (nefropatia) e os olhos (retinopatia). Contudo, os mecanismos que ligam os receptores *toll-like* a diabetes ainda não estão claros (NUNES *et al*, 2015).

Células Natural Killers (NK)

São células que atuam principalmente na defesa contra vírus intracelulares e bactérias. Elas agem eliminando células infectadas e produzindo a citocina ativadora de macrófagos, a IFN- γ (ABBAS; PICHTMAN; PILAI, 2015).

Acredita-se que sua função no desenvolvimento da DM1 é articular a agressividade do ataque imunológico e a progressão da doença, agindo principalmente no processo de insulite. As células NK também são capazes de causar lesões no tecido pancreático se ativadas de forma prolongada (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Células dendríticas

São células apresentadoras de antígenos (APCs) que atuam na ativação dos linfócitos T. As APCs agem capturando antígenos e microorganismos e apresentando-os aos linfócitos, que por fim exercem sua função imunológica (ABBAS; PICHTMAN; PILAI, 2015).

As células dendríticas desempenham um papel importante no desenvolvimento e regulação da resposta imune na DM1 devido a sua capacidade de induzir a diferenciação e ativação de linfócitos T auto-reativos (SOUZA, 2016). Isso acontece a partir da infiltração dessas células no pâncreas e a seguinte apresentação de auto-antígenos aos linfócitos T, que são ativados, proporcionando uma resposta autoimune (PASCOAL, 2018).

Macrófagos

Os macrófagos atuam através da ingestão e eliminação de microorganismos. Contudo, além de agentes patógenos, eles podem também ingerir células mortas do organismo. Eles



também agem como APCs, ativando macrófagos. Além disso, quando ativados, secretam citocinas que recrutam células para o local de infecção (ABBAS; PICHTMAN; PILAI, 2015).

Na DM1 os macrófagos atuam na infiltração nas ilhotas pancreáticas, acumulando-se no tecido pancreático junto com outros conjuntos de células, como os linfócitos T auto-reativos, aumentando a secreção de citocinas que causam a apoptose de células produtoras de insulina (CHATTERJEE; GURIA, 2019).

Sistema imune adaptativo

Assim como a imunidade inata, o sistema imune adaptativo age em resposta a uma infecção. Contudo, diferentemente da resposta inata, a adaptativa se adapta a essa infecção. A imunidade adaptativa responde aos microorganismos da melhor forma, proporcionando uma resposta mais forte e sustentada. A resposta adaptativa pode ser dividida em dois tipos: a humoral e a celular. Nas doenças autoimunes, como a DM1, a quebra da autotolerância faz com que o sistema imune adaptativo reaja aos seus próprios antígenos, mediando o dano aos tecidos (ABBAS, PICHTMAN; PILAI, 2015).

Resposta imune adaptativa humoral

Essa resposta é mediada pelos anticorpos produzidos pelos linfócitos B e atuam reagindo a antígenos, produzindo a eliminação do agente patogênico através de diversos mecanismos efetores (ABBAS, PICHTMAN, PILAI, 2015).

No desenvolvimento da DM1, anticorpos auto-reagentes atacam as células produtoras de insulina. Alguns dos anticorpos relacionados com a DM1 são os anticorpos anti-ilhota, anti-insulina, anti-tirosina fosfatase e anti-GAD (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Esses anticorpos, que são altamente prevalentes na DM1, promovem uma resposta específica autoimune contra as células beta pancreáticas (SANYAL, 2020).

Resposta imune adaptativa celular

Essa resposta é mediada pelos linfócitos T, que promovem ativamente a destruição dos microorganismos ou contribuem para essa eliminação através do recrutamento leucocitário. Existem duas populações de linfócitos T: os auxiliares, conhecidos por T CD4+; e os citotóxicos, conhecidos como T CD8+ (ABBAS, PICHTMAN, PILAI, 2015).

As células T auxiliares promovem sua função imunológica ao secretar inúmeras citocinas que estimulam a ativação de diversas células do sistema imune. Essas células possuem três subgrupos, chamados de Th1, Th2 e Th3, onde cada um desenvolve um tipo específico de resposta (ABBAS, PICHTMAN, PILAI, 2015).



O papel principal do Th1 na DM1 é a devido à interleucina 2 (IL-2) e ao interferon gama (IFN-g). A IL-2 promove a ativação e proliferação de células T regulatórias, responsáveis pela supressão de linfócitos T autorreativos, ou seja, quanto menor for o índice de IL-2, menor será a supressão de células reativas. O INF-g, diferentemente da IL-2, atua na diminuição da síntese de insulina pelas células beta pancreáticas (NUNES, CORDOVA, 2017).

O papel do subgrupo Th2 diz respeito à secreção de interleucina 4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 10 (IL-10). A IL-4, contudo, possui efeito terapêutico e protetor em caso de DM1. A IL-6, no entanto, pode atuar no processo inflamatório causador da DM1, estimulando linfócitos T e B, promovendo a produção de autoanticorpos, como também interfere na síntese de insulina. A IL-10 pode induzir uma resposta humoral contra as células produtoras de insulina, e, associado ao Th1, pode exacerbar o quadro da DM1 (NUNES, CORDOVA, 2017). O Th17 produz a citocina pró-inflamatória IL-17, que é relacionada a diversas doenças autoimunes, incluindo a DM1 (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2017).

Os linfócitos T CD8+ são diferenciados em linfócitos T citotóxicos que atuam reconhecendo antígenos em qualquer célula e, conseqüentemente, eliminando-as (ABBAS, PICTMAN, PILAI, 2015). Na DM1, esses linfócitos possuem uma grande importância na autodestruição do tecido pancreático. Ao reconhecer os autoantígenos, os linfócitos são ativados e executam uma ação citotóxica às células da ilhota pancreática (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Patogênese da DM1

A DM1 é resultado da destruição das células produtoras de insulina, as células beta pancreáticas, que tem como consequência a deficiência da insulina (PASCHOU, 2018).

Essa destruição se dá a partir da infiltração do tecido pancreático por componentes do sistema imune: células dendríticas, linfócitos B e macrófagos, e, em seguida, a apresentação de auto-antígenos aos linfócitos T. Com isso, há a ativação dos linfócitos T auto-reativos e das APCs, aumentando ainda mais a resposta imunológica, a infiltração e a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, as células beta são gradualmente destruídas e a secreção de insulina diminui proporcionalmente (PASCOAL, 2018).

A partir da destruição de acima de 70% das células beta, os níveis de insulina produzidos não são suficientes para manter a glicemia em níveis adequados. Como resultado, o quadro clínico da doença se manifesta (RUA, 2017).



Os altos níveis de glicose no sangue (hiperglicemia) derivados da destruição das células beta causam um quadro de cetoacidose diabética, que é caracterizada por perda de peso, desidratação, polifagia, polidipsia e poliúria (RODRIGUES et al, 2019). Esses são considerados os principais sintomas da DM1 (ABREU, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversos fatores corroboram para o desenvolvimento da DM1, sendo eles ambientais ou genéticos. Dentro destes fatores, destacam-se nos fatores genéticos a expressão do HLA, que é o maior contribuinte para a suscetibilidade genética do DM1. Além deste, é importante observar a atuação, também, do IDDM2, considerado o segundo principal contribuinte. O CTLA4 e o PTPN22 atuam de forma semelhante, inibindo a atuação de linfócitos, impedindo que eles realizem suas funções leucocitárias. Os fatores ambientais, embora expressivos, não possuem estudos conclusivos, permanecendo em caráter de hipótese. As teorias propõem que a exposição à determinadas condições ambientais, como infecções virais ou a ausência dessas, substâncias tóxicas e a ingestão de determinados alimentos, ocasiona o desenvolvimento da DM1.

Além disso, destaca-se o papel patogênico de diversos componentes sistema imune na patogênese da doença, como o sistema imune inato, através da ação de receptores toll-like e células NK, e o sistema imune adaptativo, com atuação humoral e celular. Ademais, a atividade também é mediada por células dendríticas e macrófago. O sistema imunológico atua em conjunto, através de seus mais diversos componentes, para desenvolver a patogenia da DM1. Apesar disso, mesmo que a DM1 seja um assunto recorrente e discutido, alguns fatores não possuem estudos suficientes ou possuem estudos ainda muito rasos para que as teorias sejam comprovadas, permanecendo em condição de hipótese. Com isso, observa-se a importância e a necessidade de estudos acerca de tais condições, a fim de encontrar novas alternativas terapêuticas para a DM1.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo analisar os fatores desencadeantes e os aspectos imunopatológicos que atuam na evolução do diabetes melitus tipo 1, explorando variadas referências acerca do assunto. Dessa forma, foi possível observar a importância da ação coordenada dos diversos componentes do sistema imune para o desenvolvimento patológico da



doença. Além disso, percebe-se a importância desses estudos dentro do desenvolvimento científico de novas terapias para a doença, observando algumas das causas e consequências que provocam o desenvolvimento patogênico da DM1. Também observa-se a necessidade de estudos mais profundos, uma vez que muitas descobertas importantes ainda são classificadas como hipóteses e teorias. Mesmo que a DM1 seja um tema bastante discutido e trabalhado, ainda constata-se uma escassez de trabalhos acerca da temática exposta, o que dificulta a evolução científica, que é de extrema importância dada a gravidade da doença.

REFERÊNCIAS

DIMEGLIO, Linda A; EVANS-MOLINA, Carmella; ORAM, Richard A. Type 1 Diabetes. **Lancet**, London, England, v. 391,10138 (2018), p. 2449-2462, 16 jun. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29916386/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

KATARASOU, Anastasia *et al.* Type 1 diabetes mellitus. **Nature reviews. Disease primers**, v. 3 17016, p. 2449-2462, 30 mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358037/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF DIABETES ATLAS**: 8th Edition. 8. ed. Brussels, Belgium: 2017. Atlas. Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>. Acesso em: 30 ago. 2020.

SOUSA, Aucirlei Almeida de; ALBERNAZ, Alessandro Caetano; SOBRINHO, Hermínio Maurício da Rocha. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológico. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, ed. 1, p. 53-65, jan./jun. 2016. Disponível em: <https://www.arqcom.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3406>. Acesso em: 30 ago. 2020.

DUNCAN, Bruce Bartholow *et al.* The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil and its states: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 20, supl. 1, p. 90-101, maio 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2017000500090&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 30 ago. 2020.

GOMES, Karla Fabiana Brasil. **A influência da estratificação populacional na susceptibilidade genética ao diabetes mellitus tipo 1 em uma população brasileira**. 2016. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2016. Acesso em: 30 ago. 2020

NASCIMENTO, Carlos Presley Santos; GOMES, Kerlianne Kelly Cosme; RODRIGUES, Samantha Azevedo. **Fatores relacionados à diabetes tipo 1 na infância: revisão integrativa**. 2015. 51f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) - Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba, Brasil, 2015. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8204>. Acesso em: 30 ago. 2020.



FAGBEMI, Kaossarath A *et al.* HLA Class II Allele, Haplotype, and Genotype Associations with Type 1 Diabetes in Benin: A Pilot Study. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, ed. 6, p. 1-4, maio 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/318578221_HLA_Class_II_Allele_Haplotype_and_Genotype_Associations_with_Type_1_Diabetes_in_Benin_A_Pilot_Study. Acesso em: 30 ago. 2020.

RICHARDSON, Sarah J *et al.* Slet cell hyperexpression of HLA class I antigens: a defining feature in type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 59, ed. 11, p. 2448-2458, ago 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506584/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

PASCHOU, Stavroula A *et al.* On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **Endocrine connections**, v. 7, ed. 1, p. R38-R46, jan 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191919/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

ESPOSITO, Susanna *et al.* Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, ed. 592, 28 ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31555211/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

JAKOBSEN, Odin Andreas Johan; SZEREDAY, Laszlo. The “Three Amigos” lurking behind type 1 diabetes: Hygiene, gut microbiota and viruses. **Acta Microbiol Immunol Hung**, [s. l.], v. 64, ed. 4, 1 dez. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486574/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020**. 4. ed. Clannad, 2019. 489 p. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2020.

OLIVEIRA, Fernanda Passos A. *et al.* Vitamina D associada à resistência insulínica. **Hu rev**, Juiz de Fora, v. 42, ed. 2, p. 105-109, jul./ago. 2016. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2470>. Acesso em: 30 ago. 2020.

RUA, Inês dos Santos. **Diabetes mellitus tipo 1 e gravidez**. Orientador: Ana Luísa Fialho Areia Amaral, Anabela Mota Pinto. 2017. 41 p. Rabalho de Projeto do Mestrado Integrado em Medicina apresentado à Faculdade de Medicina (Mestrado) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2470>. Acesso em: 30 ago. 2020.

ABBAS, Abul. K.; LICHTMAN, Andrew. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SOUZA, Sabrina Cruz Tfaile Frasnelli de. **Elevada concentração de glicose altera a resposta biológica de linhagem de células dendríticas murina**. 2016. 74 p. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Periodontia) - UNESP, Araquara, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/148677>. Acesso em: 30 ago. 2020.

PASCOAL, Joana Daniela de Araújo. **Abordagens imunossupressoras para a preservação das células beta na diabetes mellitus tipo 1**. Orientador: Manuel Carlos Loureiro de Lemos.



2018. 54 p. Mestrado Integrado em Medicina (Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina) - Universidade de Beira Interior, Covilhã, 2018. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8405>. Acesso em: 30 ago. 2020.

GARIBOTTO, Giacomo *et al.* Toll-like receptor-4 signaling mediates inflammation and tissue injury in diabetic nephropathy. **Journal of nephrology**, v. 30, ed. 3, Set 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/319942418_Toll-like_receptor-4_signaling_mediates_inflammation_and_tissue_injury_in_diabetic_nephropathy. Acesso em: 30 ago. 2020.

CHATTERJEE, Susraba; GURIA, Srikanta. Macrophages in Diabetes Mellitus: A Review on Understanding of Macrophage Function. **World Scientific News**, v. 134, ed. 2, p. 319-325, 2019. Disponível em: <http://psjd.icm.edu.pl/psjd/element/bwmeta1.element.psjd-70767d03-1961-417d-a527-1653bd1d9089>. Acesso em: 30 ago. 2020.

SANYAL, Debmalya. Current perspective on auto-antibodies in type 1 diabetes. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 24, ed. 3, p. 233-234, 2020. Disponível em: <http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210;year=2020;volume=24;issue=3;spage=233;epage=234;aulast=Sanyal>. Acesso em: 30 ago. 2020.

NUNES, Kenia Pedrosa. The Innate Immune System via Toll-Like Receptors (TLRs) in Type 1 Diabetes - Mechanistic Insights. *In: MAJOR Topics in Type 1 Diabetes*. InTech, 2015. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/ebb55590-d3b4-3a10-bef2-ffe007049c61/>. Acesso em: 30 ago. 2020.

NUNES, Roberta; CODORVA, Caio Mauricio Mendes de. Citocinas de resposta Th1 e Th2 e diabetes mellitus tipo 1 Th1 and Th2 response cytokins in type 1 diabetes mellitus. **Rev. bras. anal. Clin.**, v. 49, ed. 4, p. 359-364, 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1008265>. Acesso em: 30 ago. 2020.

RODRIGUES, Milena Costa. Cetoacidose diabética pediátrica: Como conduzir?. **Revista Ciências e Educação IESGO**, v. 1, ed. 2, 2019. Disponível em: <http://revista.iesgo.edu.br/ojs/index.php/CSEI/article/view/37>. Acesso em: 30 ago. 2020.

ABREU, Mariana Cardoso. **Diabetes mellitus tipo 1: sinais, sintomas, diagnóstico e repercussão na criança e no adolescente**. Orientador: Gládma Rejane Ramos Araújo da Silveira. 2019. 17 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Superior de Medicina) - Centro Universitário UNIFACIG, Munhunu, Minas Gerais, 2019. Disponível em: <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/repositoriottcc/article/view/1824>. Acesso em: 30 ago. 2020.