



Atualizações no panorama do diabetes mellitus tipo 1

Updates in the panorama of type 1 diabetes mellitus

Actualizaciones en el panorama de la diabetes mellitus tipo 1

Juliana Jansem Tateno¹, Gabriella Ribeiro Marinho¹, Marcos Vinícius Machado Viana¹, Wermerson Assunção Barroso¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as principais atualizações sobre a influência do diabetes mellitus (DM1) na gravidez, doenças cardiovasculares e COVID-19, bem como a genética e o tratamento da doença. **Revisão bibliográfica:** O DM1 é uma condição autoimune complexa, marcada pela perda das células β pancreáticas, levando à insuficiência na produção de insulina. A sua incidência cresceu mundialmente desde os anos 1950, aumentando, nas últimas três décadas, entre 3% e 4%. O DM1 traz implicações significativas para condições como hipertensão, doença arterial periférica e coronariana, bem como seus portadores podem ter maior risco para complicações relacionadas à COVID-19. Mulheres grávidas com DM1 apresentam riscos obstétricos e neonatais adversos. O tratamento da doença envolve a administração de insulina e os avanços recentes têm focado em promover um melhor controle da glicemia e reduzir o risco de complicações. **Considerações finais:** O diagnóstico e tratamento precoce do DM1 reflete na morbimortalidade dos pacientes, pois evita complicações durante o desenvolvimento de outras doenças simultâneas e melhora a qualidade de vida das pessoas portadoras. É de suma importância que a equipe multidisciplinar se mantenha atualizada e na procura por inovações sobre a doença.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1, Gravidez, COVID-19, Diagnóstico, Tratamento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the main updates on the influence of diabetes mellitus (DM1) in pregnancy, cardiovascular diseases and COVID-19, as well as the genetics and treatment of the disease. **Bibliographic review:** DM1 is a complex autoimmune condition, marked by the loss of pancreatic β cells, leading to insufficient insulin production. Its incidence has grown worldwide since the 1950s, increasing between 3% and 4% in the last three decades. DM1 has significant implications for conditions such as hypertension, peripheral and coronary artery disease, and its carriers may be at greater risk for complications related to COVID-19. Pregnant women with T1D present adverse obstetric and neonatal risks. Treatment of the disease involves the administration of insulin and recent advances have focused on promoting better glycemic control and reducing the risk of complications. **Final considerations:** The early diagnosis and treatment of DM1 reflects on the morbidity and mortality of patients, as it avoids complications during the development of other simultaneous diseases and improves the quality of life of people with it. It is extremely important that the multidisciplinary team stays up to date and searches for innovations about the disease.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, Pregnancy, COVID-19, Diagnosis, Treatment.

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Santa Inês, Santa Inês - MA.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las principales actualizaciones sobre la influencia de la diabetes mellitus (DM1) en el embarazo, las enfermedades cardiovasculares y COVID-19, así como la genética y tratamiento de la enfermedad. **Revisión bibliográfica:** DM1 es una enfermedad autoinmune compleja, marcada por la pérdida de células β pancreáticas, lo que conduce a una producción insuficiente de insulina. Su incidencia ha crecido en todo el mundo desde la década de 1950, aumentando entre un 3% y un 4% en las últimas tres décadas. La DM1 tiene implicaciones importantes para afecciones como la hipertensión, la enfermedad arterial periférica y coronaria, y sus portadores pueden tener un mayor riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con el COVID-19. Las mujeres embarazadas con DM1 presentan riesgos obstétricos y neonatales adversos. El tratamiento de la enfermedad implica la administración de insulina y los avances recientes se han centrado en promover un mejor control glucémico y reducir el riesgo de complicaciones. **Consideraciones finales:** El diagnóstico y tratamiento precoz de la DM1 repercute en la morbimortalidad de los pacientes, ya que evita complicaciones durante el desarrollo de otras enfermedades simultáneas y mejora la calidad de vida de las personas que la padecen. Es importante que el equipo multidisciplinario se mantenga actualizado y busque innovaciones sobre la enfermedad.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, Embarazo, COVID-19, Diagnóstico, Tratamiento.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é definido pela produção inadequada de insulina, principalmente devido à progressiva destruição das células β do pâncreas, desencadeada por uma resposta autoimune. É subdividido em imunomediado e idiopático. A sua prevalência está crescendo, especialmente entre os adolescentes, e agora compreende aproximadamente 5-10% de todos os casos de diabetes. Globalmente, mais de 1 milhão de indivíduos com idade entre 0 e 19 anos vivenciam o DM1, com cerca de 128.900 novos casos diagnosticados anualmente. Recentemente, tem havido um aumento no reconhecimento do impacto do DM1 na saúde pública em várias nações (PENG X, et al., 2023; RODACKI M, et al., 2023).

O diagnóstico é feito através da detecção de hiperglicemia por meio de glicemia de jejum, Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). É considerado diabético se a glicemia em jejum for ≥ 126 mg/dL e a HbA1c for $\geq 6,5\%$ na mesma amostra de sangue. Em casos de sintomas óbvios de hiperglicemia, recomenda-se diagnosticar o diabetes com base em glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (COBAS R, et al., 2022).

O diagnóstico do DM1 imunomediado depende de marcadores sorológicos específicos, cuja presença confirma o diagnóstico em cerca de 85-90% dos pacientes com hiperglicemia. Já o diabetes tipo 1 idiopático é caracterizado por deficiência de insulina persistente, cetoacidose recorrente e falta de autoanticorpos. Esta forma de diabetes, mais prevalente em asiáticos e africanos, é geneticamente herdada e não está ligada aos alelos HLA de risco (HAAK T, et al., 2019; RODACKI M, et al., 2023).

O DM1 requer uma gestão cuidadosa para evitar complicações graves a longo prazo, incluindo doenças cardíacas e renais, acidente vascular cerebral (AVC) e perda de visão. Os pacientes com DM1 são altamente heterogêneos, com indivíduos apresentando doença em diferentes estágios e gravidades, decorrentes de etiologias distintas e sobrepondo origens genéticas variadas. Atualmente, o tratamento para a doença é a terapia de substituição com insulina exógena, mas esta abordagem não consegue alcançar o controle ideal da glicose no sangue em muitos indivíduos.

Com os avanços na compreensão do desenvolvimento do diabetes em estágio inicial, da estratificação do diabetes e do papel da genética, o DM1 é um candidato promissor para uma abordagem de medicina personalizada. Além disso, os esforços estão concentrados na estratificação do risco para o desenvolvimento da diabetes, para permitir a detecção pré-clínica, e a aplicação de tratamentos para prevenir a destruição pancreática num subconjunto de pacientes, bem como avaliar o impacto de diferentes doenças nesses pacientes (AKIL AA, et al., 2021).

A variabilidade glicêmica tem mostrado associações com todas as complicações microvasculares e macrovasculares no diabetes. Notavelmente, o risco de desenvolvimento de albuminúria, retinopatia, doença cardiovascular, bem como aceleração da progressão da doença por outras causas, que inclui a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é observado. A neuropatia periférica foi predominantemente associada ao desvio padrão dos níveis de glicose no sangue (YAPANIS M, et al., 2022; WEISS A, et al., 2023). Também foi observado que resultados maternos e fetais adversos, como pré-eclâmpsia, mortalidade perinatal, anomalias congênitas e macrossomia, continuam associados ao diabetes tipo 1.

Embora a gravidez não seja considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de novas complicações microvasculares, sabe-se que ela exacerba doenças microvasculares pré-existentes (JAFFAR F, et al., 2022). A investigação do diabetes tipo 1 possibilita reunirmos informações para promover um controle mais eficaz da patologia e o entendimento da sua associação com outras doenças, para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Portanto, o objetivo do nosso manuscrito foi avaliar as principais atualizações sobre a influência do DM1 na gravidez, doenças cardiovasculares e COVID-19, bem como a genética e o tratamento da doença.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A influência da genética no desenvolvimento do DM1

Mais de 75 loci genéticos dentro e fora da região de antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês) influenciam o risco de diabetes tipo 1, que resulta da interação da variação genética (principalmente no genoma não codificante) e do ambiente. Essa interação oferece oportunidades para a seleção ocorrer, especialmente devido aos loci altamente polimórficos em algumas regiões do genoma relacionadas ao tipo.

A influência genética no DM1 é significativa, com 40 a 60% em gêmeos monozigóticos, aproximadamente 8% em dizigóticos e 6 a 10% em irmãos. O cromossomo 6p21.3 do complexo principal de histocompatibilidade humano (MHC, do inglês), especialmente os genes HLA classe I e II, é um importante fator de risco genético, responsável por 33 a 50% do risco.

Apesar de muitos estudos de genes candidatos, alguns loci foram replicados, incluindo os genes do tipo INS e vários genes relacionados ao sistema imunológico, como CTLA4, PTPN22 e IL2RA (REDONDO MJ, et al., 2022). Destacaram-se a importância dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês) no *status* de intensificador da cromatina em células relacionadas ao sistema imunológico e sugeriram um papel para os SNPs na regulação transcricional.

Embora tenham sido obtidos conhecimentos sobre a variação genômica, a identificação de genes alvo continua a ser crítica para o desenvolvimento de medicamentos. Desse modo, é provável que os genes associados estejam próximos dos SNPs associados. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender melhor esta relação, especialmente em populações não europeias (PRIMAVERA M, et al., 2020). Sabe-se que o DM1 afeta principalmente pessoas de ascendência europeia, mas também tem um significativo acometimento em pessoas de ascendência africana. Uma vez diagnosticada, a progressão da doença é irreversível e requer terapia com insulina por toda a vida.

A previsão precisa do risco de DM1 é crucial para a investigação em prevenção, onde a intervenção precoce pode ter um enorme potencial terapêutico. O Sistema de Pontuação de Risco Genético T1D (GRS), conhecido como T1D-GRS2, utiliza 67 SNPs de loci autoimunes e demonstrou ser eficaz na previsão da doença em crianças de ascendência europeia.

Assim, para ampliar sua aplicabilidade clínica e precisão, foi desenvolvido um código de computador em Python para calcular T1D-GRS2 a partir de dados genotípicos. Ao avaliar a sua eficácia em crianças africanas e europeias, o estudo mostrou a precisão e a utilidade do T1D-GRS2, tanto como ferramenta para uso clínico imediato como catalisador para futuras pesquisas translacionais (QU HQ, et al., 2022).

Implicações do DM1 na gravidez

A gravidez em portadoras do DM1 é um desafio para os profissionais de saúde em todo o mundo e os casos complicados estão aumentando, devido aos crescentes novos diagnósticos desta doença autoimune. Mulheres grávidas com DM1 apresentam riscos obstétricos e neonatais adversos, incluindo distúrbios hipertensivos da gravidez, pré-eclâmpsia, cesariana, parto prematuro, pequenos e grandes para a idade gestacional e síndrome do desconforto respiratório.

A hiperglicemia materna no segundo e terceiro trimestres está ligada à pré-eclâmpsia, parto prematuro, hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia. Dessa forma, o controle glicêmico ideal durante a gravidez é crucial para evitar esses efeitos colaterais em mulheres grávidas com diabetes tipo 1 (IMAFUKU H, et al., 2023). Mulheres com DM1 são aconselhadas a manter os níveis de glicose entre 3,5 e 7,8 mmol/L durante pelo menos 70% do dia. A maioria tem dificuldade para atingir esse objetivo, especialmente devido às alterações fisiológicas durante a gravidez, que incluem sensibilidade à insulina no início, seguida por resistência ao hormônio.

Recomenda-se o apoio regular das equipes de diabetes e de assistência à gravidez. Dessa forma, os sistemas de circuito fechado estão revolucionando o tratamento do DM1, ao combinar o monitoramento contínuo da glicose em tempo real com uma bomba de insulina e um algoritmo que ajusta instantaneamente a dosagem do hormônio. Existem, atualmente, quatro sistemas híbridos de circuito fechado disponíveis comercialmente nos Estados Unidos e na Europa, com mais em desenvolvimento. A plataforma CamAPS FX é o único sistema aprovado para uso em mulheres com DM1 durante a gravidez, que oferece metas de glicose personalizadas nesta fase (RANKIN D, et al., 2023).

O controle glicêmico rigoroso é o tratamento ideal para o diabetes tipo 1 pré-existente na gravidez, uma vez que o aumento da HbA1C está associado ao aumento do risco de complicações maternas e fetais. O intervalo de tempo nos perfis de glicose do Monitoramento Contínuo da Glicose emergiu como outro marcador útil de resultados fetais baseado em evidências (JAFFAR F, et al., 2022). Concentrações de glicose dentro da meta, ganho de peso gestacional adequado, estilo de vida adequado e, se necessário, tratamento anti-hipertensivo e aspirina em baixas doses, reduzem o risco de pré-eclâmpsia, parto prematuro e outros resultados adversos na gravidez e neonatais em gestações complicadas por diabetes tipo 1.

Apesar do uso crescente da tecnologia no diabetes (ou seja, monitoramento contínuo da glicose e bombas de insulina), a meta de mais de 70% do intervalo de tempo na gravidez (TIRp 3,5-7,8 mmol/L) é frequentemente alcançada apenas nas semanas finais de gestação, o que é tarde para efeitos benéficos nos resultados da gravidez. Os sistemas híbridos de administração de insulina de circuito fechado estão emergindo como opções de tratamento promissoras na gravidez. Além disso, destaca-se a importância de um apoio clínico e psicossocial eficaz às grávidas com DM1 (BENHALIMA K, et al., 2023).

DM1 e doenças cardiovasculares

As pessoas com diabetes tipo 1 têm um risco mais elevado de morte prematura e uma expectativa de vida mais curta do que a população em geral, tendo em vista que as doenças cardiovasculares (DCV) são a causa mais comum de mortalidade excessiva. Sabe-se que o início precoce do DM1 é um importante preditor de resultados cardiovasculares e sobrevivência. Desse modo, a mortalidade cardiovascular precoce no diabetes é frequentemente atribuída a fatores de risco tradicionais, como sobrepeso, obesidade, níveis elevados de glicose e lipídios no sangue, bem como pressão alta.

No entanto, ao contrário do diabetes tipo 2, as pessoas com DM1 são propensas aos efeitos adversos a longo prazo da hiperglicemia, que estão associados a complicações microvasculares e várias manifestações cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca (IC) (ELIASSON B, et al., 2022). O diabetes está ligado às doenças macrovasculares e microvasculares. A complicação microvascular mais comum inclui a doença renal diabética que, associada à doença cardiovascular, continua sendo o principal fator de risco para todas as causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com DM1.

A doença ocular (retinopatia), frequentemente encontrada em adolescentes com DM1, e a doença nervosa (neuropatia), que pode ser classificada como periférica ou autonômica, apresentam prevalência de 7 a 90%

em jovens. A origem das complicações microvasculares começa no início do diabetes e pode estar presente em jovens com DM1 alguns anos após o diagnóstico (TOMMERDAHL KL, et al., 2022). A hipertensão é um dos fatores de risco mais importantes para complicações microvasculares e doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com DM1, afetando aproximadamente um terço desses indivíduos.

Ao contrário da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipertensão é geralmente acompanhada de microalbuminúria em pacientes com DM1. Esta condição não é causada apenas pela doença renal diabética (DRD), mas também pode acelerar a sua progressão. Em comparação com a população não diabética, os pacientes com DM1 apresentam maior prevalência de hipertensão mesmo sem DRD. Dessa forma, mesmo em pacientes com taxa de secreção de albumina normal, a hipertensão sistólica isolada é três vezes mais comum do que em indivíduos não diabéticos.

Além disso, as alterações na pressão arterial relacionadas à idade aparecem mais cedo nos diabéticos tipo 1 do que nos pacientes não diabéticos (LITHOVIUS R, et al., 2023). Crianças com DM1 apresentam risco aumentado de hipertensão e complicações relacionadas ao diabetes, assim, é válido ressaltar a importância do monitoramento regular da pressão arterial (PA) no consultório. Além do uso rotineiro de monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) para avaliar a gravidade da PA e detectar ritmos circadianos anormais, que podem indicar um risco aumentado de danos a órgãos-alvo.

O principal objetivo não é começar imediatamente a medicação anti-hipertensiva em todas as crianças com hipertensão, mas sim identificar as crianças em risco de hipertensão, iniciar o diagnóstico precoce e, se o diagnóstico for confirmado, intervir, de preferência, com o MAPA (DOST A, et al., 2020). Revela-se que há relação causal entre DM1 e DCV de alta frequência, revelando que a predisposição genética do DM1 está associada a um maior risco de aterosclerose periférica e coronariana (LIU Z, et al., 2023). Tendo em vista que os processos de aterosclerose se iniciam precocemente em indivíduos que vivem com DM1, reverberam, assim, na diminuição da dilatação mediada por fluxo (DMF), comumente prejudicada em adolescentes com o DM1.

Leva-se em consideração que esta é uma forma de avaliar precocemente as modificações ateroscleróticas preliminares, juntamente com a espessura medial íntima da carótida (EMIC). Além disso, foi identificado que fatores de inflamação e outros marcadores endoteliais, influenciam na diminuição da DMF e aumento da EMIC. Por outro lado, destacou-se que antagonistas da IL-6 podem ser promissores para a prevenção da aterosclerose (PASTORE I, et al., 2020).

O DM1 está associado ao envelhecimento vascular acelerado e à progressão da aterosclerose, o que aumenta as DCV e a morte prematura. Embora o controle intensivo da glicemia reduza o risco de complicações cardiovasculares ateroscleróticas a longo prazo, o risco de morte cardiovascular no DM1 bem controlado é duas vezes maior que o da população em geral (SANCHEZ M, et al., 2022).

Nos países desenvolvidos, a IC afeta aproximadamente 1-2% da população adulta e mais de 10% dos idosos. Dados observacionais mostraram que pessoas com DM1 têm uma incidência significativamente aumentada de IC e podem ter quatro vezes mais probabilidade de serem hospitalizadas do que a população em geral. Um estudo retrospectivo de 10 anos mostrou que a incidência bruta de hospitalização por IC foi de 5,6 por 1.000 pessoas-ano em pessoas com DM1, em comparação com 2,4 naqueles sem diabetes, e 12,4 naqueles com DM2. A mortalidade foi maior em pacientes com DM1 em comparação com aqueles sem diabetes e a diferença foi maior em homens do que em mulheres (JULIÁN MT, et al., 2024).

DM1 como fator de risco para COVID-19

O surto mundial do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) foi uma pandemia sem precedentes. Desde o início, mesmo quando os sinais e sintomas da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) foram caracterizados pela primeira vez, foram articuladas preocupações significativas relativamente ao seu potencial impacto nas pessoas com doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 1. Informações sobre as interações básicas e clínicas entre COVID-19 e diabetes surgiram rapidamente. Muitas publicações que relatam a COVID-19 e a “diabetes” também não distinguem entre o tipo 1 e o tipo 2.

As evidências disponíveis demonstram agora que as pessoas com DM1 foram gravemente afetadas pela COVID-19 de várias maneiras.

Isto inclui os efeitos do acesso limitado aos cuidados de saúde, especialmente durante os períodos de confinamento, e o aumento da morbidade/mortalidade em adultos infectados com DM1 em comparação com pares sem diabetes (DIMEGLIO LA, 2021). Acredita-se que o DM1 pode enfraquecer o sistema imunológico e tornar os pacientes mais suscetíveis às infecções virais, incluindo pelo SARS-CoV-2. Além disso, o controle glicêmico é fundamental para pacientes com DM1 e infecções virais, como a COVID-19, podem dificultar tal medida e levar a complicações agudas (RUBINO F, et al., 2020). O diagnóstico de COVID-19 em crianças foi associado a um aumento na incidência de DM1 desde 2020 na Baviera. As descobertas sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 contribuiu para o aumento observado na incidência de DM1 durante a pandemia.

A infecção não diagnosticada, que representa a maioria das crianças positivas para anticorpos SARS-CoV-2 também poderia ter contribuído para o aumento moderado da incidência de DM1, observada em crianças sem diagnóstico de COVID-19. Os possíveis mecanismos incluem o início da autoimunidade ou a aceleração da progressão da doença (WEISS A, et al., 2023). Num estudo multicêntrico do Reino Unido, incluindo 30 crianças com idades entre 23 meses e 16,8 anos, de março a junho de 2020, um aumento significativo no número de novos casos de DM1 e incidentes de cetoacidose diabética (CAD) em comparação com os 5 anteriores anos foi observado.

Especificamente, 70% dos pacientes apresentaram CAD, dos quais mais de 50% tiveram CAD grave. A prevalência de CAD em pacientes positivos para COVID-19 foi maior em comparação aos pacientes negativos para COVID-19 (80% versus 68%, respectivamente). Entre os pacientes positivos para COVID-19, três em cada cinco apresentaram CAD grave com hipocalcemia persistente, enquanto um paciente com hipocalcemia grave apresentou parada cardíaca (UNSWORTH R, et al., 2020).

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, o diagnóstico de novos casos de DM1 em crianças com menos de 18 anos teve 166% mais probabilidade de ocorrer dentro de 30 dias após a infecção por COVID-19, em comparação com aqueles sem COVID-19, durante a pandemia. Os autores atribuíram este aumento ao efeito do COVID-19 nas células b pancreáticas (BARRETT CE, et al., 2022). Também, relatou-se o primeiro caso de diabetes mellitus tipo 1 fulminante (DM1) com destruição completa e irreversível de ilhotas após vacinação com vacina inativada contra COVID-19 (CoronaVac®) (TANG X, et al., 2022). Alguns estudos relataram uma diminuição da frequência de infecção por COVID-19 em crianças com DM1.

Em particular, estudos da China e da Itália não relatam casos de infecção por COVID-19 em pacientes com DM1. Os pesquisadores atribuíram esses resultados a idade mais jovem e a baixa prevalência de pacientes com DM1 e ao aumento da expressão de linfócitos CD8 + na DM1, que exerce efeitos protetores contra infecções. A apoptose de linfócitos CD8 + é altamente elevada na infecção por COVID-19 em adultos, o que leva à linfopenia, fenômeno que não ocorre em pacientes pediátricos. No entanto, pacientes pediátricos com DM1 infectados pelo SARS-CoV-2 podem necessitar de hospitalização, especialmente aqueles com mau controle diabético (PITOCOCO D, et al., 2020; MCGLACKEN-BYRNE SM, et al., 2021)

Tratamento e inovações para o DM1

O tratamento clássico para DM1 envolve a administração de insulina para controlar os níveis glicêmicos e prevenir complicações relacionadas à doença. Avanços recentes no tratamento do DM1 têm como foco melhorar a administração de insulina, promover melhor o controle da glicemia e reduzir o risco de complicações. As intervenções atuais incluem o uso de insulina de ação rápida, antes das refeições, para controlar o perfil glicêmico no sangue pós prandial e a insulina de ação prolongada, para mantê-lo estável nos intervalos das refeições e durante a noite.

Além disso, o monitoramento contínuo da glicose (CGM, do inglês) tornou-se uma ferramenta importante, que fornece informações em tempo real sobre a glicemia e permite o ajuste preciso da dosagem de insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020). As inovações no tratamento do DM1, conforme mostrado na **Figura 1**, estão focadas na melhoria do controle glicêmico, na redução do risco de complicações e na melhoria

da qualidade de vida dos pacientes. Entre as inovações estão a terapia com insulina mais rápida e de ação mais prolongada, para melhorar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e simplificar a administração.

Tem-se também o sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGM), que fornecem recursos adicionais, como alarmes de hipoglicemia e hiperglicemia, previsão de tendência glicêmica e integração com dispositivos de administração de insulina. Além dos sistemas de pâncreas artificiais, os quais combinam CGM e bombas de insulina para ajustar automaticamente as doses de insulina, com base nos níveis de glicose, permitindo um controle mais preciso e reduzindo a carga do paciente. Acrescenta-se também a terapia de fechamento do ciclo, para melhor imitar a resposta fisiológica do corpo à glicose, uma vez que estão sendo desenvolvidos tratamentos que visam fechar o ciclo da insulina (BECK RW, et al., 2017).

Figura 1 - Fluxograma das inovações no tratamento do diabetes mellitus tipo 1.



Nota: Criado em Canva, 2024.

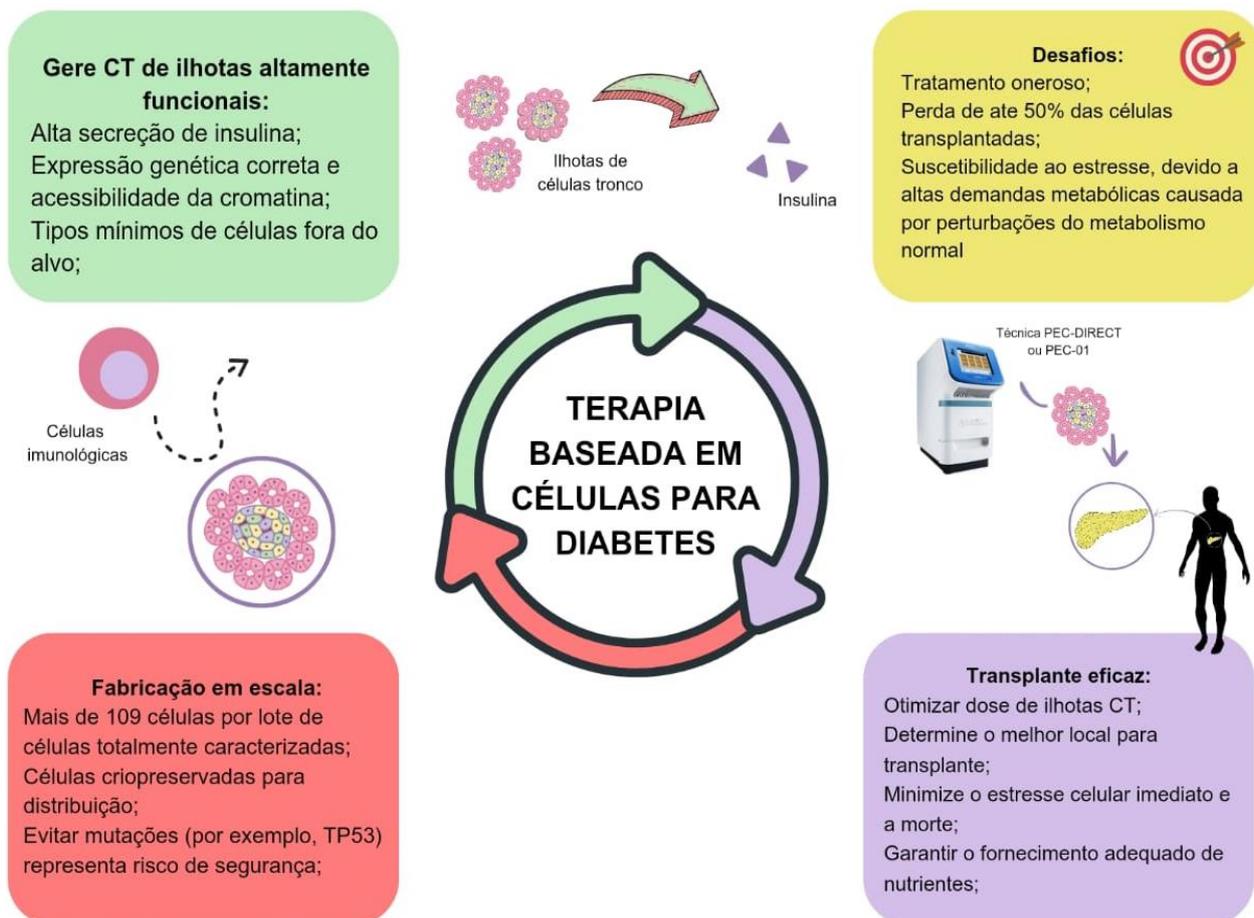
Fonte: Tateno JT, et al., 2024. Fundamentado em: Beck RW, et al., 2017; Pratley RE, et al., 2020; Rodrigues Oliveira SM, et al., 2023; Nwokolo M, et al., 2023.

O transplante de células de ilhotas humanas, conforme mostrado na **Figura 1** e **2**, de doadores falecidos é uma terapia promissora para o tratamento do DM1. Entretanto, possui algumas limitações, como a necessidade de múltiplos doadores de pâncreas e o risco de rejeição imunológica. Uma possível solução é o uso de ilhotas derivadas de células-tronco (CTs), que podem fornecer um suprimento ilimitado de células produtoras de insulina.

Avanços recentes levaram a ensaios clínicos de produtos pancreáticos derivados de CTs, como a PEC-01 da ViaCyte, que amadurece as células produtoras de insulina. Dispositivos de macroencapsulação, como o PEC-Direct, promovem a sobrevivência celular, porém requerem imunossupressão. Embora estudos clínicos tenham demonstrado melhora no controle glicêmico em pacientes com DM1, as ilhotas de CTs demoram mais do que os modelos animais para mostrar resultados clínicos (HOGREBE NJ, et al., 2023).

Embora a terapia com insulina continue sendo o tratamento padrão para DM1, novos agentes hipoglicemiantes estão sendo investigados. A metformina, um medicamento de primeira linha para diabetes tipo 2 (DM2), mostrou benefícios adicionais para pacientes com DM1. Além disso, os inibidores do SGLT2, como a dapaglifozina, podem melhorar o controle glicêmico no DM1. Análogos do GLP-1, como a liraglutida, também são opções promissoras para pacientes com DM1 (CICHOCKA E, et al., 2021).

Figura 2 - Principais pilares de uma terapia bem-sucedida com ilhotas de células-tronco (CTs) para o tratamento de DM1.



Nota: Criado em Canva, 2024.

Fonte: Tateno JT, et al., 2024. Fundamentado em: Hoglebe NJ, et al., 2023; Helman A, et al., 2021; Loretelli C, et al., 2020; Chen S, et al., 2020.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstraram que os fatores genéticos e ambientais influenciam no desenvolvimento de DM1 e que esta condição exerce fortes influências nas doenças cardiovasculares, uma vez que traz riscos significativos para condições como hipertensão, doença arterial periférica e coronariana. As mulheres grávidas portadoras de DM1 podem apresentar maiores riscos, tanto neonatais quanto obstétricos, implicando na saúde do feto e do bebê. Além disso, outra relação preocupante ocorre entre o DM1 e a COVID-19, pois os pacientes podem ter maior risco de desenvolver complicações. Ademais, concernente ao manejo terapêutico do DM1, comumente utiliza-se a insulina, mas estudos têm inovado nesse manejo objetivando um melhor controle da glicemia, para diminuir os episódios de hipoglicemia e hiperglicemia. É de suma importância a constância na procura por atualizações e inovações no manejo da doença, visando uma melhor qualidade de vida para pessoas portadoras de diabetes mellitus tipo 1.

REFERÊNCIAS

1. AKIL AA, et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med*, 2021; 19(1): 137.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, 2020; 43(1): 14-31.

3. BARRETT CE, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2022; 71(2): 59-65.
4. BECK RW, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2017; 317(4): 371-378.
5. BENHALIMA K, et al. Management of type 1 diabetes in pregnancy: update on lifestyle, pharmacological treatment, and novel technologies for achieving glycaemic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023; 11(7): 490-508.
6. Chen S, Du K, Zou C. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Jul 8;11(1): 275.
7. CICHOCKA E, et al. Adjuvant therapy in type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*, 2021; 72(1): 87-88.
8. COBAS R, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/#citacao>. Acessado em: 31 de março de 2024.
9. DIMEGLIO LA. COVID-19 and Type 1 Diabetes: Addressing Concerns and Maintaining Control. *Diabetes Care*, 2021; 44(9): 1924-1928.
10. DINNYES A, et al. Integration of nano- and biotechnology for beta-cell and islet transplantation in type-1 diabetes treatment. *Cell Prolif*, 2020; 53(5): 12785.
11. DOST A, et al. 2017 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline: Impact on Prevalence of Arterial Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2020; 43(6): 1311-1318.
12. ELIASSON B, et al. The significance of chronic kidney disease, heart failure and cardiovascular disease for mortality in type 1 diabetes: nationwide observational study. *Sci Rep*, 2022; 12(1): 17950.
13. HAAK T, et al. Therapy of Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019; 127(1): 27-38.
14. HELMAN A e MELTON DA. A Stem Cell Approach to Cure Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021; 13(1): 35741.
15. HOGREBE NJ, et al. Developments in stem cell-derived islet replacement therapy for treating type 1 diabetes. *Cell Stem Cell*, 2023; 30(5): 530-548.
16. IMAFUKU H, et al. Advantages of sensor-augmented insulin pump therapy for pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, 2023; 14(12): 1383-1390.
17. JAFFAR F, et al. Type 1 Diabetes in Pregnancy: A Review of Complications and Management. *Curr Diabetes Ver*, 2022; 18(7): 051121197761.
18. JULIÁN MT, et al. The double burden: type 1 diabetes and heart failure-a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*, 2024; 23(1): 65.
19. LITHOVIUS R, et al. The many faces of hypertension in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023; 197: 110564.
20. LIU Z, et al. Causal associations between type 1 diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Cardiovasc Diabetol*, 2023; 22(1): 236.
21. LORETELLI C, et al. Cell therapy for type 1 diabetes. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2020; 20(8): 887-897.
22. MCGLACKEN-BYRNE SM, et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: a multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet. Med*, 2021; 38(9): 14640.
23. NWOKOLO M e HOVORKA R. The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 108(7): 1614-1623.
24. PASTORE I, et al. The impact of diabetes mellitus on the onset of cardiovascular risk in children and teenagers. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(14): 4928.
25. PENG X, et al. Preclinical models for Type 1 Diabetes Mellitus - A practical approach for research. *Int J Med Sci*, 2023; 20(12): 1644-1661.
26. PITOCCHO D, et al. Lack of type 1 diabetes involvement in SARS-COV-2 population: Only a particular coincidence? *Diabetes Res. Clin. Pract*, 2020; 164: 108220.
27. PRATLEY RE, et al. Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 323(23): 2397-2406.
28. PRIMAVERA M, et al. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11: 248.
29. QU HQ, et al. Improved genetic risk scoring algorithm for type 1 diabetes prediction. *Pediatr Diabetes*, 2022; 23(3): 320-323.

30. RANKIN D, et al. Rollout of Closed-Loop Technology to Pregnant Women with Type 1 Diabetes: Healthcare Professionals' Views About Potential Challenges and Solutions. *Diabetes Technol Ther*, 2023; 25(4): 260-269.
31. REDONDO MJ, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022; 10(8): 597-608.
32. RODACKI M, et al. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2023. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/#citacao>. Acessado em: 25 de março de 2024.
33. RODRIGUES OLIVEIRA SM, et al. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines (Basel)*. 2023;14(1): 151.
34. RUBINO F, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020; 383(8): 789-790.
35. SANCHEZ M, et al. Leukocyte telomere length, allelic variations in related genes and risk of coronary heart disease in people with long-standing type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2022; 21(1): 206.
36. TANG X, et al. Fulminant type 1 diabetes after COVID-19 vaccination. *Diabetes Metab*, 2022; 48(2): 101324.
37. TOMMERDAHL KL, et al. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. *Pediatr Nephrol*, 2022; 37(1): 79-93.
38. UNSWORTH R, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*, 2020; 43(11): 170-171.
39. WEISS A, et al. Type 1 Diabetes Incidence and Risk in Children With a Diagnosis of COVID-19. *JAMA*, 2023; 329(23): 2089-2091.
40. YAPANIS M, et al. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022; 107(6): 2221-2236.