



ISSN 2674-8169



Qualis B3  
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google  
Acadêmico

## ***Caracterização imunogenética e epidemiológica da Diabetes Mellitus do tipo I***

Caio Braulio de Sousa Barbosa<sup>1</sup>, Cristhyano Henrique de Jesus Marquardt<sup>1</sup>, Gérci Libero da Silva Junior<sup>1</sup>, Marcos Orélio Carvalho Alves<sup>1</sup>, Joyce Kellen Iglesias Souto<sup>2</sup> e Tiago Barcelos Valiatti<sup>2</sup>.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n5p1700-1726>

Artigo recebido em 24 Abril e publicado em 24 de Maio de 2026

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune crônica caracterizada pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina, envolvendo mecanismos imunológicos complexos associados a fatores genéticos e ambientais. **Objetivo:** Reunir e apresentar informações relevantes acerca da caracterização imunogenética e epidemiológica da DM1, enfatizando seus principais mecanismos fisiopatológicos e fatores associados ao desenvolvimento da doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada por meio de pesquisas em artigos científicos, livros, monografias e documentos institucionais disponíveis nas bases PubMed, SciELO, Google Acadêmico e no Atlas da Federação Internacional de Diabetes. Foram incluídos estudos publicados entre 1986 e 2024, nos idiomas português e inglês, relacionados à epidemiologia, imunogenética e imunopatologia da DM1. **Resultados e discussão:** Os estudos demonstraram que a DM1 possui caráter multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais e mecanismos imunológicos complexos. Destacam-se genes associados ao complexo principal de histocompatibilidade (HLA), além da participação de células da imunidade inata e adaptativa na destruição das células  $\beta$  pancreáticas. Também foram evidenciados dados epidemiológicos alarmantes, com elevada incidência e prevalência da doença em crianças e adolescentes, especialmente no Brasil. **Conclusão:** A DM1 apresenta importante impacto epidemiológico e imunopatológico, exigindo compreensão ampla de seus mecanismos para aprimorar estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus tipo 1; Imunogenética; Epidemiologia.

# Immunogenetic and epidemiological characterization of type 1 Diabetes Mellitus

## ABSTRACT

**Introduction:** Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is a chronic autoimmune disease characterized by the destruction of insulin-producing pancreatic  $\beta$  cells, involving complex immunological mechanisms associated with genetic and environmental factors. **Objective:** To gather and present relevant information about the immunogenetic and epidemiological characterization of DM1, emphasizing its main pathophysiological mechanisms and factors associated with the development of the disease. **Methodology:** This is a systematic review conducted through research in scientific articles, books, monographs, and institutional documents available in the PubMed, SciELO, Google Scholar databases and the Atlas of the International Diabetes Federation. Studies published between 1986 and 2024, in Portuguese and English, related to the epidemiology, immunogenetics, and immunopathology of DM1 were included. **Results and discussion:** The studies demonstrated that DM1 has a multifactorial character, involving genetic predisposition, environmental factors, and complex immunological mechanisms. Genes associated with the major histocompatibility complex (HLA) stand out, as well as the participation of innate and adaptive immune cells in the destruction of pancreatic  $\beta$  cells. Alarming epidemiological data were also evidenced, with a high incidence and prevalence of the disease in children and adolescents, especially in Brazil. **Conclusion:** Type 1 diabetes mellitus (DM1) has a significant epidemiological and immunopathological impact, requiring a broad understanding of its mechanisms to improve diagnostic, preventive, and therapeutic strategies.

**Keywords:** Type 1 Diabetes Mellitus; Immunogenetics; Epidemiology.

**Instituição afiliada** – – FACULDADE DE EDUCAÇÃO DE JARU (FIMCA-JARU) -  
Sociedade Rondoniense de Ensino Superior Dr. Aparício Carvalho de Moraes LTDA.

**Autor correspondente:** Gérci Libero da Silva Junior [libero.gerci@gmail.com](mailto:libero.gerci@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A diabetes mellitus (DM) é uma doença degenerativa de progressão lenta e que apresenta como principal sintoma uma condição permanente de hiperglicemia (Cardim *et al.*, 2024). Esta disfunção fisiológica apresenta duas principais formas, sendo a mais comum a diabetes tipo 2, caracterizada primariamente pela resistência à insulina e, em menor proporção, o diabetes tipo 1, um desequilíbrio desencadeado pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina (Blair, 2016). A crescente incidência da diabetes mellitus, aliada à sua dificuldade de cura, são fatores que a posicionam como uma doença de relevância mundial.

Segundo estudo realizado pela Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation – IDF), estima-se que no ano de 2021, cerca de 10.5% da população mundial adulta (536.6 milhões de pessoas) apresentou diabetes mellitus, seja do tipo um ou dois. Esta pesquisa, também revelou um cenário global alarmante da patologia, principalmente nos países como a Índia, os Estados Unidos da América e o Brasil, que apresentaram maiores níveis de incidência e prevalência da doença em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por ano (International Diabetes Federation, 2021).

No Brasil, o cenário é condizente àquele observado internacionalmente, o que se comprova com os dados do Ministério da Saúde coletados em 2023 pelo programa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), onde se observou uma frequência do diagnóstico médico de diabetes de 10.2% na amostragem analisada, com predominância da patologia em pessoas do sexo feminino (Vigitel, 2023).

No desenvolvimento da DM1 há a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, processo denominado insulite (Espinoza-Jiménez; Peón; Terrazas, 2012), o qual se inicia mediante a ação das células do sistema imune inato (células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células natural killer), responsáveis pela produção de citocinas, tais como interleucina-12 (IL-12), interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1-beta (IL-1 $\beta$ ) (Tisch; Wang, 2008). Essas citocinas promovem a quimiotaxia de células T com especificidade para antígenos proteicos expressos nas ilhotas de Langerhans, acumulando-se na região e, por fim, atacando e

eliminando as células  $\beta$  que compõem as ilhotas pancreáticas (Wållberg; Cooke, 2013).

Em modelos experimentais com camundongos é observado que as células TCD8<sup>+</sup> reconhecem principalmente peptídeos de pré-pró-insulina apresentados via MHC de classe I, que têm o aumento de sua expressão induzida pela introdução de genes nesses animais (Skowera *et al.*, 2008). As subpopulações de linfócitos TCD4<sup>+</sup>, como as células Th1 e Th17, participam ativamente das reações imunes que caracterizam a patogenia da DM1 (Emamaullee *et al.*, 2009) ao produzirem citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 2 (IL-2) e a interleucina-17 (IL-17), respectivamente (Marwaha; Tan; Dutz, 2014).

As células Tregs (TregFoxp3<sup>+</sup>) são capazes de suprimir algumas respostas autoimunes, promovendo a tolerância imunológica. Uma disfunção nessas células, causada, por exemplo, por uma alteração no fator de transcrição FoxP3, pode potencializar a progressão da doença e contribuir com a sua patogenia (Bettini; Bettini, 2021).

Os linfócitos B também desempenham papel fundamental no desenvolvimento da DM1 enquanto patologia ao produzirem autoanticorpos, os quais se ligam a autoantígenos, como o GAD65, a insulina e a proteína IA-2 (Pihoker *et al.*, 2005). Estes anticorpos são importantes, pois a sua detecção é um indicador positivo para a doença (Notkins; Lernmark, 2001).

A DM1 tem caráter multifatorial, possuindo aspecto genético, ambiental e imunológico (Sesterheim; Saitovitch; Staub, 2007). O gene regulador da autoimunidade (AIRE), posicionado no cromossomo 21q22.3, tem papel fundamental na patologia, ao estimular a apresentação tímica de antígenos próprios nos processos de maturação e seleção negativa de células T (Dib, 2008). No braço curto do cromossomo 6 encontram-se genes da região do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e os genes dos transportadores associados ao processamento de antígenos (TAP), os quais possuem estreita relação com a DM1 quando se expressam de maneira irregular (Rossi da Silva; Mory, 2008).

## **METODOLOGIA**

Realizaram-se pesquisas em monografias e artigos científicos indexados nas

bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online e Google Acadêmico, além da consulta à 10ª edição do Atlas da Federação Internacional do Diabetes. As buscas foram realizadas utilizando-se, isoladamente ou em associação, as seguintes palavras-chave: “DM1”, “epidemiologia da DM1”, “aspectos imunogenéticos da DM1” e “HLA”.

Foram consideradas potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão as publicações que atendessem aos seguintes critérios: a) artigos publicados entre os anos de 1986 e 2024; b) estudos cujos conteúdos apresentassem pertinência e relevância científica na atualidade; c) artigos publicados preferencialmente nos idiomas inglês e português; d) pesquisas relacionadas aos descritores DM1, epidemiologia da DM1, aspectos imunogenéticos da DM1 e HLA; e) trabalhos de revisão disponíveis gratuitamente ou mediante acesso pago; f) Artigos duplicados e relatos de caso que não apresentassem relevância para os objetivos do estudo foram excluídos da análise.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **1 Epidemiologia**

O DM1 é uma doença autoimune crônica hereditária, desencadeada pela eliminação imunomediada seletiva das células  $\beta$ -pancreáticas (Silva; Mory; Davini, 2008). Apesar deste processo patogênico ser mais comum a crianças e adolescentes, também pode acometer pessoas adultas, o que ocorre com menor frequência (Brasil, 2006).

A DM1 pertence ao grupo de doenças metabólicas crônicas mais comuns e graves, representando entre 5% a 10% de todos os casos de diabetes (Silva; Mory; Davini, 2008). Mesmo a ação dos autoanticorpos contra antígenos pancreáticos (American Diabetes Association, 2008) não sendo uníssona durante o desenvolvimento da patologia, o resultado final é sempre um defeito na produção de insulina ocasionado pela destruição das ilhotas de Langerhans (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2016).

Em pesquisa realizada pela Federação Internacional de Diabetes (2021), órgão que reúne 240 associações de diabetes em 161 países e territórios, incluindo a Sociedade Brasileira de Diabetes, constatou-se que no ano de 2021 cerca de 10.5% da população mundial adulta com idade entre 20 e 79 anos (536.6 milhões de pessoas),

têm algum dos dois tipos de diabetes mellitus.

Neste mesmo estudo efetuado pela entidade internacional, dados coletados acerca da DM1 em nível global denotam um cenário alarmante, destacando-se entre os países com maiores níveis de incidência e prevalência da doença em crianças e adolescentes (0 a 19 anos) por ano a Índia, os Estados Unidos da América e o Brasil, respectivamente (International Diabetes Federation, 2021).

---

**Top 10 países ou territórios por número de incidência (novos casos) de DM1 em crianças e adolescentes (0 - 19 anos) por ano**

---

| Posição | País/Território | Novos casos |
|---------|-----------------|-------------|
| 1º      | Índia           | 24.000      |
| 2º      | EUA             | 18.200      |
| 3º      | Brasil          | 8.900       |
| 4º      | Argélia         | 6.500       |
| 5º      | China           | 6.100       |
| 6º      | Marrocos        | 5.100       |
| 7º      | Rússia          | 4.000       |
| 8º      | Nigéria         | 3.800       |
| 9º      | Arábia Saudita  | 3.800       |
| 10º     | Alemanha        | 3.600       |

---

Fonte: International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 10ª Ed (2021).

**Top 10 países ou territórios por número de prevalência (casos existentes) de DM1 em crianças e adolescentes (0 - 19 anos) por ano**

| Posição | País/Território | Casos existentes |
|---------|-----------------|------------------|
| 1º      | Índia           | 229.400          |
| 2º      | EUA             | 157.900          |
| 3º      | Brasil          | 92.300           |
| 4º      | China           | 56.000           |
| 5º      | Argélia         | 50.800           |
| 6º      | Marrocos        | 43.300           |
| 7º      | Rússia          | 38.100           |
| 8º      | Nigéria         | 35.100           |
| 9º      | Reino Unido     | 31.600           |
| 10º     | Arábia Saudita  | 28.900           |

Fonte: International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 10ª Ed. (2021).

No Brasil, o panorama epidemiológico do diabetes mellitus é semelhante àquele observado na pesquisa realizada pela IDF. Em 2023, o Ministério da Saúde através do programa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), coletou e processou dados de pessoas com 18 anos de idade ou mais nas 26 capitais e no Distrito Federal (Vigitel, 2023), apresentando como resultado uma frequência do diagnóstico médico de diabetes de 10.2% na amostragem analisada, com predominância da patologia em pessoas do sexo feminino (Vigitel, 2023).

## **2 Aspectos genéticos da DM1**

Genes de variados loci têm sido pesquisados no que se refere a sua contribuição para o desenvolvimento da DM1, entre os quais pode-se citar o gene regulador da autoimunidade (AIRE), localizado no cromossomo 21q22.3, o qual é

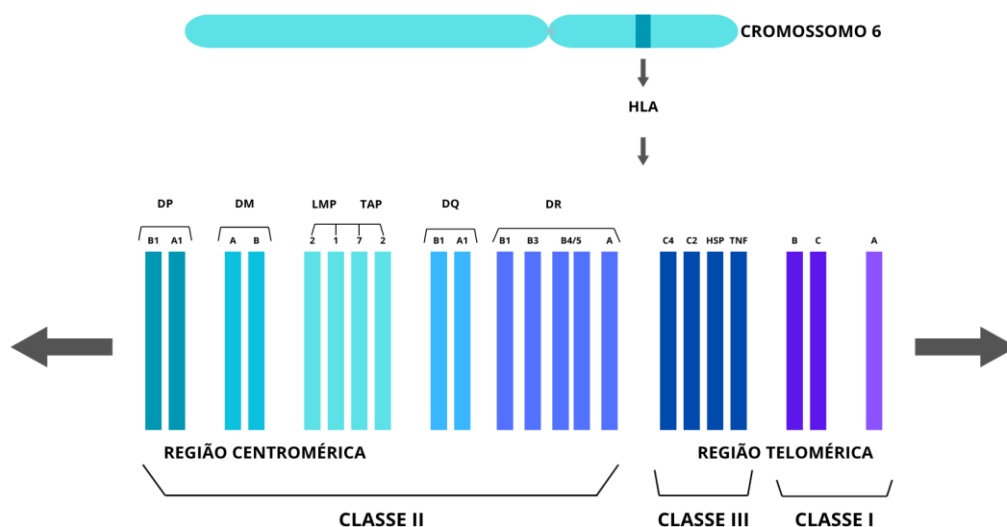
importante para que ocorra a expressão de autoantígenos pelas células epiteliais medulares tímicas (MTECs), envolvidas nos processos de maturação e seleção negativa de células T autorreativas (Dib, 2008).

A região do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), localizada no braço curto do cromossomo 6, é eminentemente polimórfica, e possui genes organizados em classe I (teloméricos) e classe II e III (centroméricos). Na região de classe II, se encontram os genes dos transportadores associados ao processamento de antígenos (TAP1 e TAP2) (Rossi da Silva; Mory, 2008). As proteínas TAP funcionam como um heterodímero que transportam peptídeos através da membrana do retículo endoplasmático, local onde esses peptídeos se associam a moléculas da classe I (MHC) para a apresentação de antígenos aos linfócitos TCD8+. Uma expressão aberrante dessas proteínas leva a uma apresentação errônea de autoantígenos pelas células  $\beta$  pancreáticas, o que explica a presença abundante de linfócitos TCD8+ no pâncreas no início do desenvolvimento da doença (Jackson. Capra, 1993).

Contudo, os principais genes do locus HLA associados ao desenvolvimento da DM1 são: MHC classe I (HLA locus A, B e C) na região telomérica, classe II (HLA locus DR, DQ e DP) na região centromérica e classe III entre a região centromérica e telomérica (Rossi da Silva; Mory, 2008). Dessa forma, pode-se citar o HLA-DQA1\*0301 e HLA-DQB1\*0302 na população caucasóide e os alelos DR\*03 ou DR\*04, suspeitos de participação no desenvolvimento de DM1. Os loci DQ juntamente com o DR representam uma incidência de 40% a 50% do risco genético para o desenvolvimento da DM1 (Balda; Pacheco, 1999).

Outros loci associados à predisposição para a DM1 é o número variável de frequências repetidas (VNTR) relacionado ao gene da insulina (IDDM2), responsável por 10% da susceptibilidade genética, junto a baixa expressão do antígeno citotóxico 4 de linfócito T (CTLA-4), o que favorece a disponibilidade do coestimulador B7 para a ativação de linfócitos T (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2019).

**Figura 1** – Estrutura gênica do MHC humano, identificando os genes HLA de classe I (HLA-A, B e C), de classes II (HLA-DR, DQ e DP) e os de classe III. Os genes TAP, LMP e HLA-DM codificam proteínas não expressas nas superfícies celulares.



Fonte: Produção dos próprios autores.

### 3 Etiopatogenia

#### 3.1 Fatores desencadeantes

As causas da DM1 são dependentes tanto dos fatores ambientais quanto genéticos. Assim, segundo a hipótese do declínio linear de células  $\beta$ , criada por Eisenbarth, em 1986, a doença tem seu início quando um indivíduo geneticamente susceptível é exposto a influências ambientais (Eisenbarth, 1986). Dentre estes fatores desencadeantes, os mais importantes são as infecções virais, como pelo citomegalovírus, coxsackie, retrovírus, vírus da rubéola e, as exposições à toxinas, principalmente aos compostos N-nitrosos (Akerblom *et al.*, 2002).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DM1 ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, sabe-se que a doença é um distúrbio autoimune no qual há a destruição das células  $\beta$  pancreáticas (células produtoras de insulina) mediada por células imunes autorreativas, o que envolve tanto componentes da imunidade inata quanto da imunidade adaptativa (Huang, 2021).

O curso clínico da DM1 não é agudo e possui quatro estágios: (I) pré-clínico, onde há o desenvolvimento da autoimunidade contra as células  $\beta$  pancreáticas e a diminuição

da produção insulínica na presença de glicose; (II) aqui tem-se o estágio do diabetes clínico; (III) nesta fase há a remissão transitória, onde ocorre o relativo equilíbrio entre o ataque autorreativo sobre as células  $\beta$  e a regulação das resposta autoimunes pelas células T-reguladoras, o que pode fazer com que o corpo produza alguma quantidade de insulina, período chamado de “lua de mel” e (IV) estágio em que ocorrerá as complicações agudas e crônicas (aparecimento de nefropatias, retinopatias e vasculopatias) (Van Belle; Coppieters; Herrath, 2011).

O cenário histopatológico da DM1 envolve a detecção de infiltrado mononuclear, com presença abundante de subpopulações de células T, como as células Th1, além das CTLs CD8+, que realizam diretamente o killing das células  $\beta$  pancreáticas. A presença de autoanticorpos contra antígenos produzidos nas ilhotas pancreáticas é, também, uma característica marcante da DM1, tendo em vista que são encontrados na maioria dos pacientes com a doença (Kumar *et al.*, 2016).

As células  $\beta$ -pancreáticas, são passíveis de infecção por vários vírus. Por exemplo, pelo vírus da rubéola. Esse processo desencadeia a ativação de linfócitos TCD8+ devido a apresentação de antígenos via MHC de classe I, o que desencadeia eventos que resultam em autoimunidade e morte das células  $\beta$ -pancreáticas (Altman, 2012). Dados sugerem que 12 a 20% dos pacientes que possuem rubéola congênita desenvolveram a doença, o que demonstra a relação estreita da exposição ambiental como um dos fatores etiológicos da patologia (Manna, 2007).

#### **4 Imunopatologia**

O DM1 é uma doença caracterizada pelo desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa específica contra antígenos das células  $\beta$  pancreáticas, caracterizando-a como uma doença autoimune órgão-específica pela infiltração linfocítica ou inflamação nas ilhotas do pâncreas, ocasionando a destruição das células pancreáticas produtoras de insulina, resultando na DM1. Essa condição pode estar associada com infiltração de células do sistema imune inato (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e etc.) (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2016).

Sabe-se que vírus, como coxsackie B, rubéola e caxumba, podem infectar e lisar diretamente as células  $\beta$ s, mas a infecção viral também pode contribuir indiretamente,

aumentando a expressão de MHC classe I nas células  $\beta$  e promovendo a produção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interferons tipo I (Wallberg; Cooke, 2013). A exposição às citocinas pró-inflamatórias afeta as próprias células  $\beta$ , levando à regulação positiva de quimiocinas, como a interleucina-8 (IL-8) e a quimiocina CC ligante 5 (CCL5) (Eizirik *et al.*, 2012).

A morte das células  $\beta$ , induzida por vírus ou fisiológica (Kassem *et al.*, 2012) (Turley *et al.*, 2003), libera antígenos que são capturados pelas DCs que estão presentes nas ilhotas (Calderon; Unanue, 2012). Dessa forma, para que desencadeie uma resposta imunológica, as células T precisam reconhecer os antígenos apresentados, situação que ocorre por células T autorreativas que escaparam da eliminação do timo. As células T CD4<sup>+</sup> de baixa afinidade podem escapar da seleção negativa tímica e responder a peptídeos autoantigênicos apresentados via MHC de classe II específicas na periferia. As células T CD4<sup>+</sup> autorreativas podem fornecer ajuda para células TCD8<sup>+</sup> autorreativas e células B, enquanto a maior expressão de MHC de classe I nas células  $\beta$  pancreáticas as tornam excelentes alvos para células T citotóxicas.

Com a redução das células  $\beta$  pancreáticas e a deficiência em sua função pela inflamação das citocinas, a baixa disponibilidade de insulina impossibilita que os tecidos e órgãos do organismo utilize a glicose necessária para as atividades fisiológicas serem realizadas. Apesar de quase um século de melhorias nas preparações de insulina disponíveis, o adequado controle glicêmico em pacientes com DM1 continua sendo difícil e as complicações patológicas da doença devido ao mal controle da glicemia ainda são problemas bastante comuns (Canivell; Gomis, 2014).

#### **4.1 O papel da imunidade inata**

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 microrganismos causadores de infecções, sendo a primeira linha de defesa que reconhece agentes patogênicos e moléculas estranhas mesmo sem ter sido expostos a eles anteriormente e sem ter gerado resposta imunológica de memória de longo prazo (Hober; Sauter, 2010). O desenvolvimento da patologia do DM1 envolve a participação de vários componentes e mecanismos do sistema imune inato e adaptativo, como os receptores

Toll-like presentes em diversas células (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células epiteliais), neutrófilos, células natural killer (NK), células B, células TCD4+ e TCD8+ (Horwitz *et al.*, 2001). Dessa forma, foi mostrado em estudos com camundongos diabéticos não obesos (NOD) que a inflamação no pâncreas por uma infecção ao longo do desenvolvimento da DM1 pode ocorrer múltiplas interações entre células apresentadoras de antígenos, fagócitos, células NK, células NKT e linfócitos, induzindo uma resposta imune celular específica (Horwitz *et al.*, 2002) (Horwitz *et al.*, 1998). Então, em um dos estudos, o desenvolvimento de diabetes mellitus foi acelerado em camundongos pelo efeito de ativação por espectador quando são infectados com o vírus Coxsackie B4 (Serreze *et al.*, 2004). Dessa maneira, uma infecção local das células  $\beta$  e a reação inflamatória que a acompanha, que causa destruição tecidual e liberação de autoantígenos sequestrados das ilhotas, seria um dos mecanismos que pode induzir o recrutamento de linfócitos T autorreativos direcionados contra esses autoantígenos, mas não contra antígenos virais (Hober; Sauter, 2010).

Os Toll-like (TLR) são receptores que reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs), expressos nas células do sistema imune inato que ativados induzem uma resposta imune inflamatória (Silva; Accioly, 2020). Estes receptores reconhecem padrões de diversos tipos celulares que identificam produtos derivados de microrganismos, como também de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Na diabetes, os receptores promovem a produção de citocinas pró inflamatórias que induzem o processo inflamatório da DM1 (Silva; Accioly, 2020).

Na imunidade inata, a ativação de células apresentadoras de antígenos a partir do reconhecimento de autoantígenos derivados da morte de células  $\beta$  pancreáticas, ocorre via receptores de reconhecimento de padrões moleculares (DAMPs ou PAMPs) (Marleau; Summers; Singh, 2008). A partir disso, há uma sinalização bioquímica citosólica capaz de ativar fatores de transcrição nucleares que são translocados para o núcleo celular, ativando genes relacionados com a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-12), TNF (Fator de Necrose Tumoral) e quimiocinas. Estes processos colaboram para a instalação de um processo inflamatório tissular que, se não controlado adequadamente, pode ocasionar destruição de células  $\beta$  pancreáticas (Diana *et al.*, 2011).

## 4.2 Células dendríticas

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos (APCs) que atuam na ativação e regulação das respostas dos linfócitos T, agindo na captura de antígenos e microrganismos, com a respectiva apresentação aos linfócitos e secreção de citocinas que condicionam o ambiente extracelular, determinando a natureza da resposta das células T (Tisch; Wang, 2008).

Dependendo do tipo de célula dendrítica, diferentes citocinas são secretadas para estabelecer um ambiente pró-inflamatório. Células dendríticas mieloides maduras (mDCs) secretam interleucina (IL-12), que induz diretamente a diferenciação das células T tipo 1. Já as células dendríticas plasmocitoides (pDCs), secretam interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), conhecido por suas potentes propriedades antivirais (Tisch; Wang, 2008).

Deste modo, na DM1 o pâncreas é infiltrado por células dendríticas, linfócitos B e macrófagos que expressam moléculas de MHC de classe I e II, com apresentação dos autoantígenos específicos aos linfócitos TCD8+ e TCD4+, respectivamente. A ativação de células TCD4+ pelas células dendríticas contribui para a ativação de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias, como o óxido nítrico (NO) e enzimas proteolíticas que podem contribuir para a imunopatogenia da doença, levando à amplificação da resposta com geração de novos autoantígenos, linfócitos e infiltração de mais monócitos (Saxena *et al.*, 2007).

As células apresentadoras de antígenos e linfócitos T autorreativos são depois ativadas, levando à amplificação da resposta com geração de novos autoantígenos, linfócitos e infiltração de monócitos. Em seguida, a resposta imunitária é marcada pela ação dos linfócitos TCD8+ que reconhecem os autoantígenos pancreáticos e destroem as células  $\beta$  por citólise e apoptose (Pascoal, 2018). Os linfócitos TCD4+ ativados atuam em sinergia e secretam citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-1 (IL 1) para perpetuar a expansão de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos. Os linfócitos B também participam no processo, primeiro atuando como célula apresentadora de antígenos e, em segundo, como plasmócitos secretores dos diferentes AAC (ICA, IAA, GAD-65, IA-2, ZnT2). Gradualmente, as células  $\beta$  pancreáticas diminuirão em número e função, reduzindo a produção de insulina e peptídeo-C até o

desenvolvimento da fase clínica da DM1 (Pascoal, 2018).

Um papel sugerido das pDCs no diabetes tipo 1 é a apresentação de complexos de autoantígeno-autoanticorpo para as células T autorreativas. No entanto, o resultado dessa apresentação ainda é incerto, pois as pDCs podem induzir respostas do tipo 1 ou expandir células Tregs (Tisch; Wang, 2008). Estudos futuros devem explorar se o aumento de pDCs no início do diabetes está relacionado ao aparecimento de autoanticorpos específicos e se as pDCs nos linfonodos pancreáticos têm um papel protetor ou prejudicial (Tisch; Wang, 2008).

### **4.3 Macrófagos**

Os macrófagos permeiam as mais diversas regiões do organismo humano, caracterizando-se como fagócitos com uma ampla gama de receptores para antígenos. Quando estes receptores são ativados por antígenos, substâncias como o IFN- $\gamma$  (Interferon-gama) e NO (óxido nítrico) são secretadas, induzindo uma resposta pró inflamatória (Espinoza-Jiménez; Peón; Terrazas, 2012). Com isso, há uma vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular que estimula o recrutamento de vários componentes do sistema imune, tais como enzimas, espécies reativas de oxigênio e outros produtos, que podem ser tóxicos para as células  $\beta$  pancreáticas (Espinoza-Jiménez; Peón; Terrazas, 2012).

Em humanos e modelos animais, macrófagos e células dendríticas são as primeiras a infiltrarem as ilhotas pancreáticas quando do estabelecimento da doença (Davanzo, 2017). Estudos conduzidos em camundongos NOD, constatou que com a inibição de receptores promotores de adesão celular, após transcorrido o período de influxo de macrófagos para o pâncreas, preveniu-se o desenvolvimento da DM1 (Hutchings; Cooke, 1990). Corroborando com este resultado, provou-se posteriormente em pesquisa com animais, que os macrófagos desempenham papel fundamental em células  $\beta$  pancreáticas, especialmente mediante a produção de citocinas pró inflamatórias como a interferon- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Arnush *et al.*, 1998).

### **4.4 Neutrófilos**

Os neutrófilos são células da imunidade inata que apresentam núcleo irregular e

grânulos citoplasmáticos específicos, desempenhando papel fundamental na defesa do organismo contra infecções e inflamações (Silva, 2015). Possuem como precursoras células-tronco hematopoiéticas pluripotentes que, estimuladas por fatores de crescimento como o Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos (GM-CSF), o Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (G-CSF) e o Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos, proliferam-se, diferenciam-se e migram da medula óssea para o sistema circulatório, processo denominado mielopoiese (Silva, 2015). Mesmo sendo classificado como o tipo leucocitário circulante mais abundante no corpo humano, apresenta um prazo de vida curto que oscila entre 8 a 12 horas na circulação na corrente sanguínea (Amulic *et al.*, 2012).

A migração dos neutrófilos para o sítio de recrutamento ocorre mediante a diapedese, onde uma vez aderidos às células endoteliais, margeiam até o local atacado, ancoram-se e transpassam as juntas celulares, para enfim atingirem a zona requisitada. Uma vez na região atacada, o mecanismo de agressão e defesa celular se traduz em uma série coordenada de funções efetoras como quimiotaxia, liberação de granulócitos, opsonização, fagocitose e geração de espécies reativas, com intuito de eliminar a ameaça detectada (Hammer; Mcphee, 2016). Apesar da atuação essencial dos neutrófilos junto às ilhotas de Langherans para o desenvolvimento da DM1, acredita-se que as disfunções apresentadas se traduzem como um efeito da doença e, não uma causa propriamente dita pela patogenia (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2016).

#### **4.5 Natural Killer**

Acredita-se que as células natural killer desempenham papel fundamental na patogenia da DM1, devido à sua capacidade de destruir as células alvos mediante citotoxicidade. Além disso, estas células quando ativadas se degranulam, induzindo a apoptose da célula alvo, mediante a produção e secreção de perforina e granzima (Thielens; Vivier; Romagné, 2012).

Outro fator preponderante da ação das células NK na taxa de progressão da DM1, é o fato desta ser a principal fonte de interferon gama da imunidade inata, uma citocina pró-inflamatória responsável pela ativação de macrófagos e células T, modulando a agressividade do ataque autoimune durante o processo de insulite

(Rodacki *et al.*, 2007). Por fim, a produção de fator de necrose tumoral (TNF), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) pelas células NK, corroboram para a estimulação do processo inflamatório, cujo prolongamento induz o processo de citotoxicidade celular capaz de ocasionar lesões teciduais nas ilhotas pancreáticas (Fauriat *et al.*, 2010).

## **4.6 Imunidade Adaptativa**

### **4.6.1 Resposta imune humoral**

Na DM1 ocorre um aumento significativo do reconhecimento dos autoantígenos das células  $\beta$  pancreáticas pelos linfócitos B. Autoantígenos como a enzima GAD65, insulina e a proteína IA-2 são extremamente importantes, pois induzem a produção de autoanticorpos pelas células B (Pihoker *et al.*, 2005).

Na sucessão de eventos característicos da DM1, ocorre, respectivamente, a destruição das células  $\beta$  pancreáticas por linfócitos T e a liberação dos autoantígenos (Rossi da Silva; Mory, 2008). Após isso, esses antígenos são fagocitados por macrófagos ou células dendríticas, sendo levados aos linfonodos drenantes do pâncreas, onde ocorre a apresentação antigênica. Assim, pressupõe-se que a produção dos autoanticorpos por células B ativadas não é o único elemento causal para o aparecimento da patologia (Mathis; Vence; Benoist, 2001). Outra forma pela qual os linfócitos B contribuem para a DM1 é como células apresentadoras de antígenos, como o GAD das células  $\beta$  pancreáticas para as células TCD4+ autorreativas via MHC de classe II (Silveira *et al.*, 2002).

A detecção de autoanticorpos para GAD65, IA-2 e insulina é um marcador preditivo positivo para a DM1. Como prova disso, estudos demonstram que em pessoas portadoras desses três autoanticorpos o risco para diabetes é majorado em até 70 % (Notkins; Lernmark, 2001).

A produção dos autoanticorpos para os antígenos supracitados pode ativar a via clássica do complemento ao formar complexos imunes, o que induz a um processo inflamatório com destruição celular pela formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e de certos componentes do sistema complemento, como C4b e C3b (Utiuma; Reason; Kotze, 2004).

#### 4.6.2 Resposta imune celular

A resposta imune adaptativa conta com um conjunto de células especializadas, chamadas de linfócitos T (Mesquita *et al.*, 2010). As principais características dessa resposta imune são: especificidade, diversidade de reconhecimento de antígenos, memória, ação especializada de resposta, não reatividade ao próprio e tolerância (Machado *et al.*, 2004).

No processo de maturação dos linfócitos T ocorre etapas as quais envolvem recombinação somática, a expressão dos receptores de células T (TCR), proliferação celular, expressão dos correceptores CD4 e CD8 e, ainda, os processos de seleção positiva e negativa no timo (Mesquita *et al.*, 2010). Os linfócitos que chegam ao timo são chamados de timócitos e possuem os correceptores CD4 e CD8 (duplo-positivos) (Mesquita *et al.*, 2010). Timócitos cujos seus receptores se ligam com boa afinidade ao MHC próprio são selecionados para viverem (seleção positiva), já aqueles que não possuem boa ligação com MHC próprio sofrerão apoptose (morte por negligência) (Mesquita *et al.*, 2010). Somente após a seleção positiva que os linfócitos se diferenciam em linfócitos TCD8+ ou CD4+, sendo chamados de linfócitos simples-positivos. Estes, na medula tímica, são submetidos a apresentação de autoantígenos associados ao MHC pelas células apresentadoras de antígenos e aqueles que se ligarem avidamente a moléculas próprias sofrerão apoptose (seleção negativa) (Mesquita *et al.*, 2010). Os demais linfócitos se tornarão células maduras, migrando aos órgãos linfoides periféricos (Mesquita *et al.*, 2010).

As respostas imunes adaptativas provocam a expansão clonal das células T, que podem ajudar nas respostas das células B. Tais respostas são chamadas de T dependente, pois contam com a ajuda dos linfócitos TCD4+ e ocorrem em resposta a antígenos peptídicos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2007). Há, também, respostas T independentes, mas normalmente ocorrem contra antígenos não proteicos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2007). Nas respostas T dependentes, há reconhecimento de antígenos por células T auxiliares, ação conjunta com linfócitos B, expansão clonal dos linfócitos B, mudança de classe dos anticorpos, maturação por afinidade e diferenciação das células B em células de memória (Abbas; Lichtman; Pillai, 2007). Na resposta T dependente,

linfócitos TCD4<sup>+</sup> expressam moléculas de CD40L, que se ligam ao CD40 nos linfócitos B e expressam CD28 que se ligam ao B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) dos linfócitos B (Abbas; Lichtman; Pillai, 2007). Tais interações promovem a liberação de moléculas, sinais bioquímicos e ativação de fatores de transcrição que culminam na ativação de células B (Abbas; Lichtman; Pillai, 2007).

Nas respostas das células TCD4<sup>+</sup>, ocorrerá a interação TCR com peptídeos ligados a moléculas de MHC de classe II (Bradley, 2003). As células T auxiliares possuem subpopulações (Th1, Th2 e Th17), as quais são geradas devido a interação do MHC de uma APC com o TCR de um linfócito precursor Th0 e em resposta a diferentes citocinas locais (Bradley, 2003). Tais subpopulações são indistintas morfológicamente, mas produzem diferentes citocinas e funções efetoras (Bradley, 2003).

Os linfócitos TCD8<sup>+</sup> reconhecem os antígenos intracelulares, que podem ser apresentados via MHC de classe I, expressos por todas as células nucleadas (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2016). São as células TCD8<sup>+</sup> as principais envolvidas na destruição das células  $\beta$  pancreáticas (Mesquita *et al.*, 2010).

Existem dois modelos experimentais para a DM1: diabetes mellitus induzido quimicamente e diabetes mellitus espontâneo (Kirsten; Sesterheim; Saitovitch, 2010). No primeiro modelo, há indução química do diabetes, com destruição das células  $\beta$  pancreáticas, o que é feito em ratos, camundongos e coelhos, utilizando substâncias como a Alloxana e a Estreptozotocina, principalmente (Kirsten; Sesterheim; Saitovitch, 2010). No segundo modelo utiliza-se animais que desenvolvem espontaneamente a diabetes insulino-dependente, como os camundongos NOD (Kirsten; Sesterheim; Saitovitch, 2010). Nestes animais são realizados os experimentos que aprovam a natureza autoimune da DM1 (Kirsten; Sesterheim; Saitovitch, 2010). No processo inflamatório em camundongos NOD, a destruição autoimune é marcada pela insulite e pela presença de infiltrado leucocitário nas células  $\beta$  pancreáticas. Nessa infiltração há, principalmente, células dendríticas, linfócitos TCD8<sup>+</sup> e TCD4<sup>+</sup>, células B, macrófagos e algumas células NK (Kirsten; Sesterheim; Saitovitch, 2010). A liberação de certas citocinas, como o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e a interleucina 1 beta (IL-1B) por linfócitos e APCs é o que proporcionam o início das reações de autoimunidade da doença (Van Belle; Coppieters; Herrath, 2011).

A morte das células  $\beta$  pancreáticas pode decorrer tanto da exposição de tais células a citocinas inflamatórias, radicais livres de oxigênio e óxido nítrico produzidas por células imunes recrutadas para as ilhotas, como pela ação dos linfócitos TCD8<sup>+</sup> (Skowera *et al.*, 2008). Neste caso, há reconhecimento de peptídeos das células  $\beta$  pancreáticas, apresentados via HLA de classe I. Geneticamente, o HLA de classe I tem sua expressão ligada ao alelo HLA-A2 (A\*0201), e em modelos animais a doença é prevenida quando a expressão de MHC de classe 1 é anulada (Skowera *et al.*, 2008). Contudo, em camundongos NOD, o DM1 tem sua evolução aumentada quando há a introdução transgênica de HLA-A2 (A\*0201) (Skowera *et al.*, 2008). Experimentalmente, estudos sugerem que os peptídeos de pré-pró-insulina, apresentados via MHC de classe I, são os principais epítomos reconhecidos pelos linfócitos TCD8<sup>+</sup> no curso da doença (Skowera *et al.*, 2008). Os mecanismos citotóxicos envolvem o reconhecimento do peptídeos de pré-pró-insulina, produção de citolisinas, como granzima B, perforina e fator de necrose tumoral (TNF) (Skowera *et al.*, 2008).

As células Th17, subpopulação dos linfócitos T auxiliares ligadas ao fator de transcrição ROR $\gamma$ T, possuem papel importante na progressão da DM1, sobretudo na sua fase efetora (Emamaullee *et al.*, 2009). Tais células produzem IL-17, uma citocina inflamatória importante na patogênese de doenças autoimunes, dentre as quais a DM1 (Emamaullee *et al.*, 2009). Ensaios clínicos com camundongos NOD, indicam que há redução da inflamação nas ilhotas quando é induzida a inibição das células Th17 com a introdução de anticorpos monoclonais, como o anti-p40, que tem potencial para desenvolver ação anti-IL-17 (Marwaha; Tan; Dutz, 2014). Além disso, outros anticorpos monoclonais conseguem mitigar a produção de autoanticorpos GAD65 (Emamaullee *et al.*, 2009). As subpopulação Th1 de células T auxiliares é ligada ao fator de transcrição T-bet e secretam o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e a interleucina (IL-2), que também são intermediários importantes da autorreatividade das células  $\beta$  pancreáticas (Emamaullee *et al.*, 2009). A inibição das células Th1, produtoras de IFN- $\gamma$  também pode auxiliar no tratamento de indivíduos que possuem DM1 em estágios iniciais (Marwaha; Tan; Dutz, 2014).

As células Th2, produzidas sob o controle do fator de transcrição GATA-3, produz a interleucina-4 (IL-4) e a interleucina-10 (IL-10), que possuem características anti-inflamatórias (Souza; Albernaz; Sobrinho, 2016).

As células Tregs (TregFoxp3+) são células que conseguem suprimir algumas respostas imunes e promover a tolerância imunológica (Bettini; Bettini, 2021). Tais células dependem da interleucina-2 (IL-2) e da expressão do fator de transcrição FoxP3 para se desenvolverem e se tornarem efectoras (Bettini; Bettini, 2021). A disfunção dessas células, seja por alterações na via interleucina-2 (IL-2), receptor de células T (TCR) ou por alterações no fator de transcrição FoxP3, provoca a diminuição da tolerância imunológica, o que se torna importante na patogênese da DM1 (Bettini; Bettini, 2021).

Pacientes que possuem mutações no fator FoxP3 podem, ainda, desenvolver a IPEX (disfunção imunológica, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao cromossomo X), que tem como repercussão o surgimento prematuro da DM1. Em camundongos NOD que possuem depleção de células Tregs, a DM1 tem avanço rápido (Lehuen *et al.*, 2010).

As funções reguladoras da autoimunidade desempenhadas pelas células Tregs são expressas pelos mecanismos induzidos pela sua produção de CTLA-4, interleucina 10 (IL-10) e o Fator de Transformação do Crescimento (TGF- $\beta$ ). O controle por apenas alguns desses mecanismos é suficiente para impedir o desenvolvimento de doenças autoimunes de expressão lenta, como é o caso da DM1 (Tang; Bluestone, 2008).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que tanto os componentes da imunidade inata quanto da imunidade adaptativa são fundamentais para a ascensão do DM1. Destaca-se que, embora o assunto abordado seja indiscutivelmente valorizado, existem poucos trabalhos de publicação recentes sobre o tópico, o que restringe a busca por informações mais precisas e atualizadas no âmbito do assunto. Além disso, uma melhor caracterização das funções imunes celulares nessa patologia pode abrir novas perspectivas para a realização de estudos futuros. Dessa forma, este trabalho contribui para criar uma compreensão mais precisa em nível acadêmico e profissional, no que diz respeito a expressão imunológica da DM1. Portanto, o entendimento sintetizado proporciona o alicerce para o desenvolvimento de abordagens científicas e bem-sucedidas na execução de medidas terapêuticas frente à doença.



## REFERÊNCIAS

- AKERBLOM, H. K. *et al.* Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. **American Journal of Medical Genetics (Seminars in Medical Genetics)**, v. 115, n. 1, p. 18–29, 26 mar. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.10340>.
- ALTMAN, A.; SHOENFELD, Y. Rubéola e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 3, p. 303-306, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0482-50042012000300001>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 37, supl. 1, p. S81-S90, dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-s081>.
- AMULIC, B. *et al.* Neutrophil function: from mechanisms to disease. **Annual Review of Immunology**, v. 30, n. 1, p. 459-489, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074942>.
- ARNUSH, M. *et al.* Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. **Journal of Immunology**, Bethesda, v. 160, n. 6, p. 2684-2691, mar. 1998. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.6.2684>.
- BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42301999000200015>.
- BETTINI, M.; BETTINI, M. L. Function, failure, and the future potential of Tregs in type 1 diabetes. **Diabetes**, v. 70, n. 6, p. 1211-1219, jun. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2337/dbi18-0058>.
- BLAIR, M. Diabetes Mellitus Review. **Urologic Nursing**, v. 36, n. 1, p. 27-36, jan./fev. 2016. DOI: <https://doi.org/10.7257/1053-816X.2016.36.1.27>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. 160 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36). Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_diabetes\\_mellit\\_us\\_cab36.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellit_us_cab36.pdf). Acesso em: 12 maio 2026.
- CALDERON, B.; UNANUE, E. R. Antigen presentation events in autoimmune diabetes. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, n. 1, p. 119-128, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.11.005>.
- CANIVELL, S.; GOMIS, R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 403-407, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.020>.
- CARDIM, E. S. *et al.* Diabetes mellitus tipos 1 e 2 e aspectos imunológicos. **Revista**

**Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 10, p. 927-945, 2024. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v10i10.16003>. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/16003>. Acesso em: 11 fev. 2025.

DIANA, J. *et al.* Innate immunity in type 1 diabetes. **Discovery Medicine**, Timonium, v. 11, n. 61, p. 513-520, jun. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/med/9780198789284.003.0005>.

DIB, S. A. Heterogeneidade do diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 156-166, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200008>.

EISENBARTH, G. S. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. **New England Journal of Medicine**, v. 314, p. 1360-1368, 1986. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198605223142106>.

EMAMAULLEE, J. A. *et al.* Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. **Diabetes**, v. 58, n. 6, p. 1302-1311, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2337/db08-1113>.

ESPINOZA-JIMÉNEZ, A.; PEÓN, A. N.; TERRAZAS, L. I. Alternatively activated macrophages in types 1 and 2 diabetes. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, p. 1-10, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/815953>.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

HOBER, D.; SAUTER, P. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 6, n. 5, p. 279-289, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.27>.

HORWITZ, M. S. *et al.* Diabetes induced by Coxsackie virus: initiation by bystander damage and not molecular mimicry. **Nature Medicine**, v. 4, n. 7, p. 781-785, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0798-781>.

HORWITZ, M. S. *et al.* Presented antigen from damaged pancreatic  $\beta$  cells activates autoreactive T cells in virus-mediated autoimmune diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 109, n. 1, p. 79-87, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci0211198>.

HORWITZ, M. S. *et al.* Requirements for viral-mediated autoimmune diabetes:  $\beta$ -cell damage and immune infiltration. **Journal of Autoimmunity**, v. 16, n. 3, p. 211-217, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1006/jaut.2000.0486>.

HUANG, J. *et al.* Toll-like receptor 7 deficiency suppresses type 1 diabetes development by modulating B-cell differentiation and function. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, p. 328-338, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00590-8>.

HUTCHINGS, P. R.; COOKE, A. The transfer of autoimmune diabetes in NOD mice can be inhibited or accelerated by distinct cell populations present in normal splenocytes

taken from young males. **Journal of Autoimmunity**, London, v. 3, n. 2, p. 175-185, 1990. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-8411\(90\)90139-J](https://doi.org/10.1016/0896-8411(90)90139-J).

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>. Acesso em: 15 fev. 2025.

JACKSON, D. G.; CAPRA, J. D. TAP1 alleles in insulin-dependent diabetes mellitus: a newly defined centromeric boundary of disease susceptibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 90, n. 23, p. 11079-11083, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11079>.

KASSEM, S. A. *et al.* Beta-cell proliferation and apoptosis in the developing normal human pancreas and in hyperinsulinism of infancy. **Diabetes**, v. 49, p. 1325-1333, 2000. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1325>.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MANNA, T. D. Nem toda criança diabética é tipo 1. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, supl., p. S178-S183, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572007000700009>.

MARLEAU, A. M.; SUMMERS, K. L.; SINGH, B. Differential contributions of APC subsets to T cell activation in nonobese diabetic mice. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 180, n. 8, p. 5235-5249, 2008. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5235>.

MARWAHA, A. K.; TAN, S.; DUTZ, J. P. Targeting the IL-17/IFN- $\gamma$  axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. **Clinical Immunology**, v. 154, n. 1, p. 84-89, set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.06.006>.

NOTKINS, A. L.; LERNMARK, Å. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. **Journal of Clinical Investigation**, v. 108, p. 1247-1252, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI14257>.

PASCOAL, J. D. A. Abordagens imunossupressoras para a preservação das células  $\beta$  na diabetes mellitus tipo 1. 2018. 54 p. **Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior**, Covilhã, 2018. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/8405>. Acesso em: 30 ago. 2020.

PIHOKER, C. *et al.* Autoantibodies in diabetes. **Diabetes**, v. 54, supl. 2, p. S52-S61, dez. 2005. DOI: [https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl\\_2.s52](https://doi.org/10.2337/diabetes.54.suppl_2.s52).

ROSSI DA SILVA, M. E.; MORY, D. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 1-10, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200004>.

SAXENA, V. *et al.* The countervailing actions of myeloid and plasmacytoid dendritic

cells control autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 179, n. 8, p. 5041-5053, 2007. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5041>.

SERREZE, D. V. *et al.* Diabetes acceleration or prevention by a Cocksackievirus B4 infection: critical requirements for both interleukin-4 and gamma interferon. **Journal of Virology**, v. 79, n. 2, p. 1045-1052, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.79.2.1045-1052.2005>.

SESTERHEIM, Patrícia; SAITOVITCH, David; STAUB, Henrique Luiz. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogénia auto-imune. *Scientia Medica*, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 218–224, 2007. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/article/view/1654>. Acesso em: 19 maio. 2026.

SILVA, Í. C. Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imunorregulatórias. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 7, n. 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.11606/t.9.2017.tde-05062017-151650>.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 166-180, mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200004>.

SKOWERA, A. *et al.* CTLs are targeted to kill beta cells in patients with type 1 diabetes through recognition of a glucose-regulated preproinsulin epitope. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 10, p. 3390-3402, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI35449>.

SOUZA, A. A.; ALBERNAZ, A. C.; SOBRINHO, H. M. R. Diabetes melito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 71-78, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3406>.

THIELENS, A.; VIVIER, E.; ROMAGNÉ, F. NK cell MHC class I specific receptors (KIR): from biology to clinical intervention. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, n. 1, p. 119-128, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.01.001>.

TISCH, R.; WANG, B. Role of plasmacytoid dendritic cells in type 1 diabetes: friend or foe? **Diabetes**, v. 58, n. 1, p. 12-13, 2008. DOI: <https://doi.org/10.2337/db08-1341>.

TURLEY, S. *et al.* Physiological  $\beta$  Cell Death Triggers Priming of Self-reactive T Cells by Dendritic Cells in a Type-1 Diabetes Model. **Journal of Experimental Medicine**, v. 198, p. 1527-1537, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20030966>.

VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. **Physiological Reviews**, v. 91, p. 79-118, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis.

**Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. 143 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2023.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf). Acesso em: 22 maio 2024.

WÅLLBERG, M.; COOKE, A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. **Trends in Immunology**, v. 34, n. 12, p. 583-591, dez. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.08.005>.