

Abordagens Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 1: Estratégias Farmacológicas Atuais e Potenciais de Inovação



Concurso Público:

Edital 54 - vaga MC-048 do setor Farmacologia:

Pesquisa Translacional em Doenças Metabólicas

Candidata: VANESSA ESTADO DE FREITAS ALMEIDA

Rio de Janeiro dezembro de 2024

PLANO DA AULA

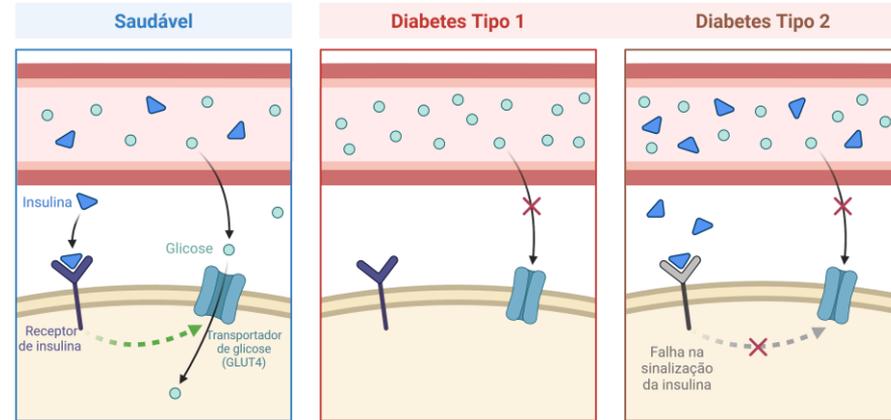
- Definição dos tipos de diabetes
- Epidemiologia no Brasil e no mundo
- Fisiopatologia
- Critérios diagnósticos
- Tratamento atual
- Potenciais de inovação

DEFINIÇÃO

✓ O **DIABETES MELLITUS** (DM) consiste em um grupo de desordens metabólicas caracterizado por níveis elevados de glicose sanguínea, causados por **anormalidade** na **secreção** e/ou na **ação da insulina**.

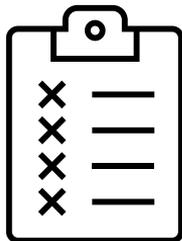
Esta doença é classicamente subdividida em duas classes:

- DM tipo 1
- DM tipo 2
- DM gestacional e outras formas de DM.



TIPOS DE DIABETES

Tipo de Diabetes	Causa Principal	Idade de Início	Tratamento Primário	Características Distintivas
Diabetes Tipo 1	Autoimune (destruição das células β)	Infância e adolescência	Insulinoterapia	Rápida instalação, dependência absoluta de insulina.
Diabetes Tipo 2	Resistência à insulina e deficiência	Adultos (geralmente > 40)	Dieta, exercícios, hipoglicemiantes orais, insulina em casos avançados	Forte associação com obesidade e estilo de vida.
Diabetes Gestacional	Resistência à insulina induzida pela gravidez	Durante a gravidez	Dieta, exercícios, insulina se necessário	Resolvido após o parto na maioria dos casos.
Diabetes LADA	Autoimune, evolução lenta	Adultos jovens	<i>Inicialmente antidiabéticos orais</i> , depois insulina	Forma tardia do tipo 1 com progressão mais lenta.
Diabetes MODY <small>Maturity-Onset Diabetes of the Young</small>	Genética (mutação em genes específicos) sem auto anti-corpos	Jovens (< 25 anos)	Dieta, hipoglicemiantes, insulina conforme o subtipo	História familiar marcante, sem resistência à insulina.



O DIABETES tipo 1 NO BRASIL e NO MUNDO

No mundo: 8.75 milhões de pessoas vivem com DM1 (2022).
1.52 milhões tem menos de 20 anos.

DM1 Ficha Técnica - Brasil Estado atual do Diabetes Tipo 1 (DM1) no Brasil

- Número de pessoas vivendo com Diabetes Tipo 1: 588.800
- Número de “pessoas perdidas” devido ao Diabetes Tipo 1: 234.950
- Número médio de anos saudáveis perdidos por pessoas com DM1 (diagnosticadas aos 10): 33,2 anos
- Anos de vida saudáveis restantes (diagnosticados aos 10): 44,8 anos

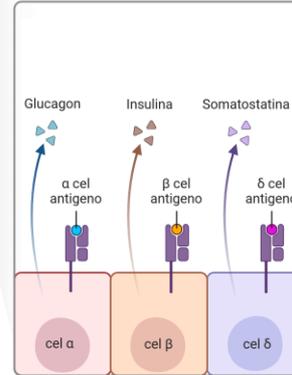
Fiosiopatologia

✓ O **DIABETES MELLITUS tipo 1 (DM 1)** caracteriza-se pela destruição autoimune das células β do pâncreas, determinando deficiência na secreção de **insulina**, o que torna essencial o uso desse hormônio como **tratamento do controle glicêmico e prevenção** de eventos micro e macrovasculares, cetoacidose, coma e morte.

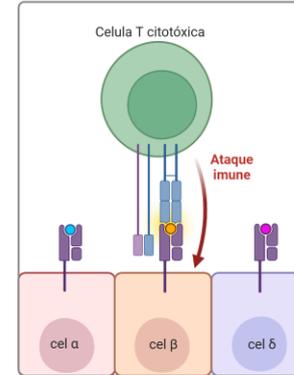
Resposta imune no Diabetes tipo 1



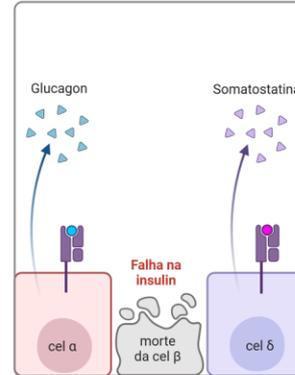
1 Cada tipo de célula secreta um hormônio distinto e expressa diferentes proteínas específicas do tecido.



2 No diabetes tipo 1, uma célula T efetora reconhece peptídeos das células β proteínas específicas e mata a célula β .

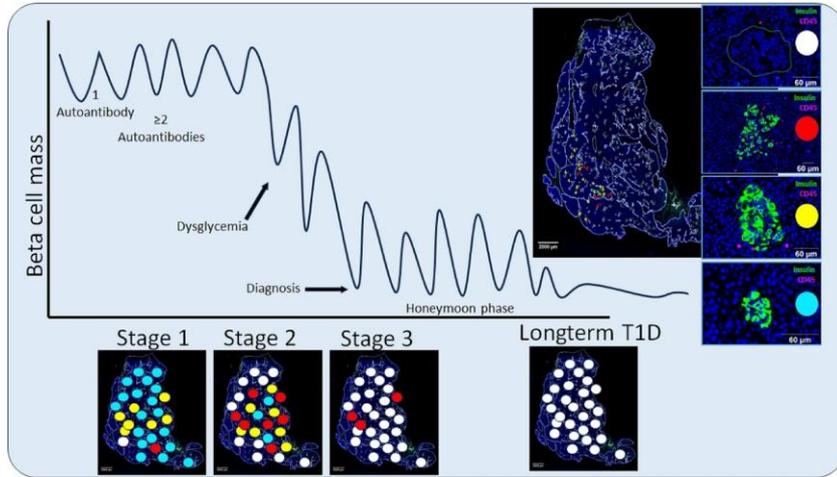


3 O glucagon e a somatostatina ainda são produzidos pelas células α e δ , mas nenhuma insulina é produzida.



destruição
mediada por
células T

Diabetes tipo 1: Doença auto-imune e inflamatória



Inflamação no pâncreas em diferentes estágios de DT1.

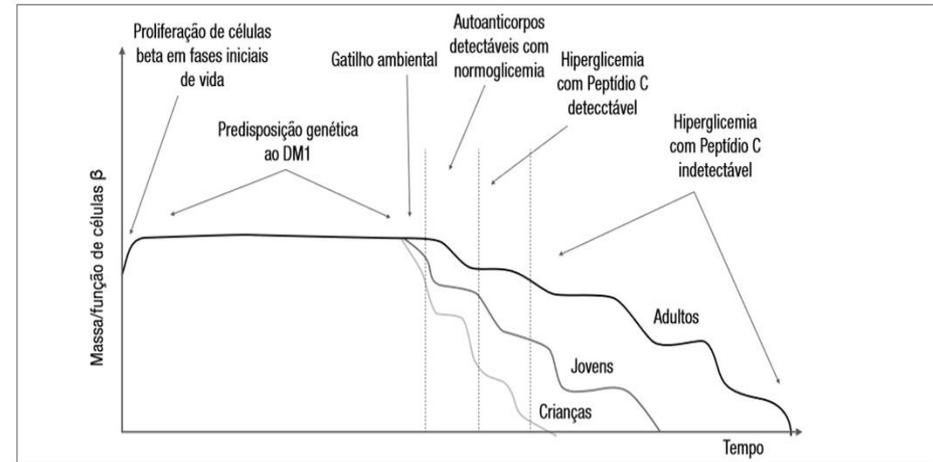


Figura 1. Evolução temporal da massa/função secretora de insulina em indivíduos com DM1 e fatores associados.

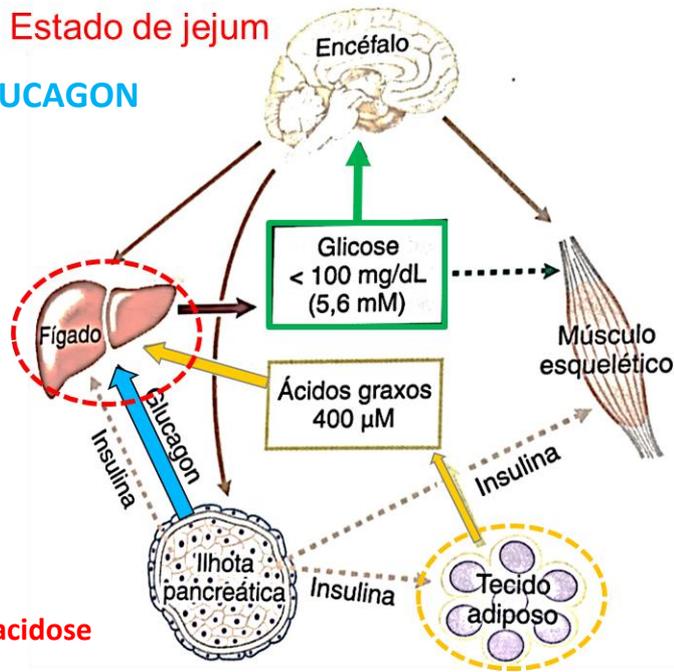
DM1: diabetes mellitus tipo 1.

Fonte: adaptada de Couri *et al.*; 2006.³

A HOMEOSTASIA DA GLICOSE

Estado de jejum

GLUCAGON



Tendência à cetoacidose diabética (CAD)

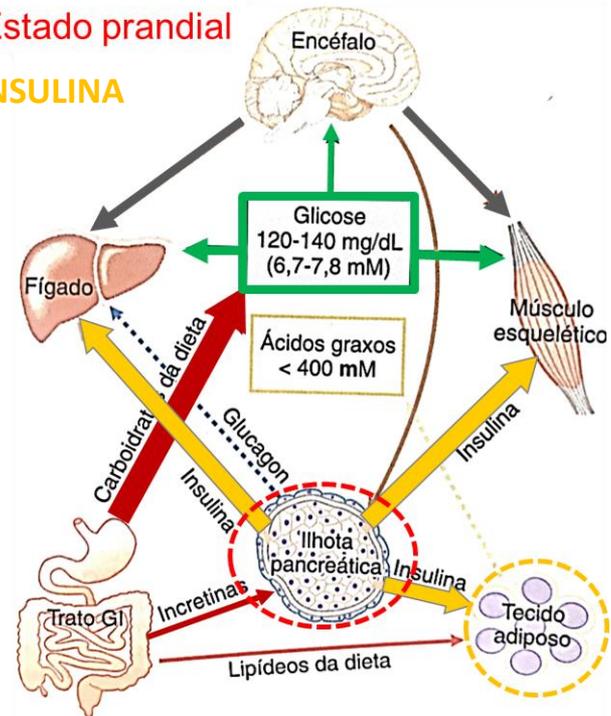
Aqui a glicose é suprida pelo fígado, acs graxos e tecido adiposo:

↑ glicogenólise
↑ gliconeogênese hepática

↑ Lipólise
↑ Oxidação de ács graxos

Estado prandial

INSULINA



Aqui a glicose é captada pelo fígado, músculos e tecido adiposo:

↓ glicogenólise
↓ gliconeogênese hepática
↓ Lipólise
↓ Quebra de ptns

↑ Glicogênese muscular
↑ Glicogênese hepática
↑ Lipogênese
↑ Captação de aa

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL



QUADRO CLÍNICO

Sintomas de insulinopenia inequívocos (polidipsia, poliúria, polifagia, noctúria e perda de peso inexplicada)

OU

Ocorrência de cetoacidose prévia

+

EXAME LABORATORIAL

Glicemia aleatória > 200mg/dL

OU

Glicemia 2 horas após sobrecarga oral 75g de glicose \geq 200mg/dL

OU

Glicemia de jejum \geq 8h 126mg/dL*

OU

HbA1c \geq 6,5% *

*considerar os valores para diagnóstico de diabetes se glicemia de jejum em dois exames diferentes ou glicemia de jejum + HbA1c na mesma amostra de exame de sangue

DIAGNÓSTICO

HEMOGLOBINA GLICADA- HbA1C

Molécula da hemoglobina, mostrando a glicação das moléculas de glicose



Correlação entre os níveis de hemoglobina glicada e os níveis de glicemia média estimada

A1C	eAG	
%	mg/dl	mmol/l
6	126	7.0
6.5	140	7.8
7	154	8.6
7.5	169	9.4
8	183	10.1
8.5	197	10.9
9	212	11.8
9.5	226	12.6
10	240	13.4

Formula: $28.7 \times A1C - 46.7 = eAG$

Testes tradicionalmente utilizados para avaliar o controle glicêmico

Testes de glicemia

Mostram o nível glicêmico instantâneo no momento do teste

"Saldo atual"

Testes de A1C

Mostram a glicemia média progressa dos últimos dois a quatro meses

"Saldo médio"

Medida a cada 3 meses ou 6 se controlada

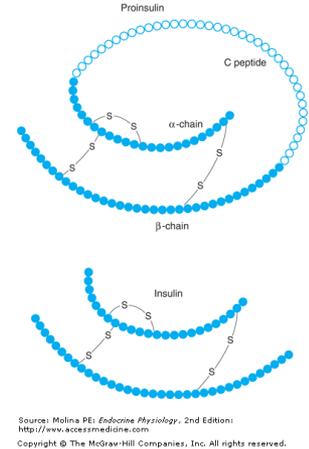
Tabela 1. Metas de hemoglobina glicada para pessoas com DM1

HbA1c %	Crianças e adolescentes	Adulto	Idoso
	< 7,5	< 7,0	entre 7,5 e 8,5

TESTES DIFERENCIAIS

No caso de DM1, é importante diferenciar de outros tipos de diabetes, como o Tipo 2 ou monogênicos (MODY). Para isso, podem ser realizados:

- ✓ **Autoanticorpos:** A presença de dois ou mais autoanticorpos é altamente indicativa de DM1.
 - Anticorpos anti-GAD (glutamato descarboxilase)
 - Anticorpos anti-IA2 (tirosina fosfatase)
 - Anticorpos anti-insulina (IAA)
 - Anticorpos contra células das ilhotas (ICA)
 - Anticorpos anti-ZnT8 (transportador de zinco).
- ✓ **Peptídeo C**
 - Avalia a produção endógena de insulina.
 - Em DM1, os níveis de peptídeo C são baixos ou indetectáveis, indicando a destruição das células beta.
- ✓ **Teste Genético (em casos selecionados)**
 - Usado para descartar formas monogênicas de diabetes, quando há dúvida diagnóstica.



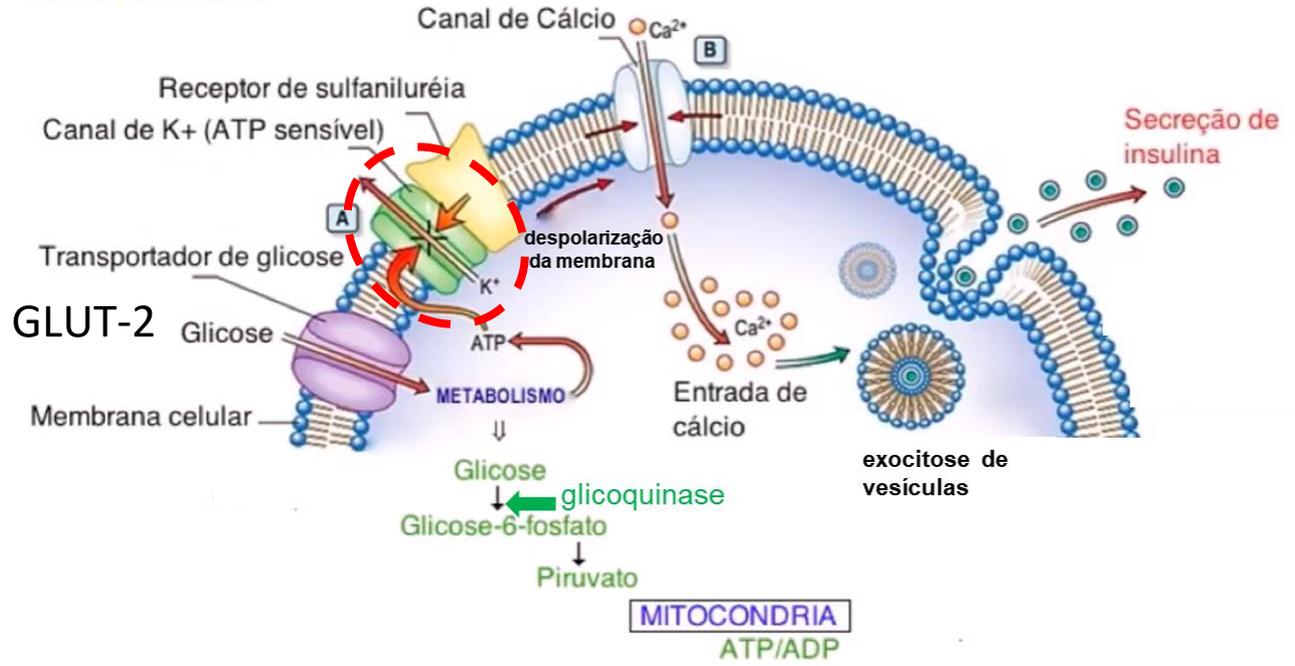
Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

Resumo prático

- Em adultos, começar com **anti-GAD** e complementar com **anti-IA2** ou **anti-ZnT8**.
- Em crianças, incluir **IAA** como parte do painel.
- Se persistirem dúvidas diagnósticas, avaliar o peptídeo C (níveis baixos reforçam a destruição das células beta).

MECANISMO DE SECREÇÃO DA INSULINA

CELULAS BETA DAS ILHOTAS DE LANGERHANS



TRANSPORTADORES DE GLICOSE

Transportadores de glicose responsáveis pela difusão facilitada (GLUTs) e pelo transporte de glicose acoplado ao Na⁺ (SGLTs)

Designação	Principais sítios de expressão e função
GLUT1	Tecidos fetais e células em cultura: em adultos, altas concentrações em células sanguíneas, barreiras hematoencefálica e rim; responsável pelo transporte basal de glicose na maioria das
GLUT2	Hepatócitos, células β pancreática, membrana basolateral de células epiteliais de intestino delgado e túbulo renal, astrócitos de núcleos cerebrais tais como em hipotálamo paraventricular, e lateral entre outros; transportador de alta capacidade confere uma alta capacidade glico-sensora às células em que se expressa
GLUT3	Principal transportador em <u>neurônios</u> , também presente em placenta e testículos
GLUT4	<u>Músculo esquelético e cardíaco, tecido adiposo branco e marrom</u> ; medeia o <u>transporte de glicose estimulado pela insulina</u>
GLUT5	Transportador de frutose: altas concentrações em intestino delgado e testículo
GLUT6	Identificado em humanos: pseudo-gen que não se expressa funcionalmente
GLUT7	Fração microssomal de células hepáticas: está associado ao complexo enzimático da glicose-6-fosfatase e medeia a liberação de glicose
* SGLT1	Bordo em escova das células epiteliais do duodeno, jejuno e segmento S3 do túbulo proximal do néfron
* SGLT2	Bordo em escova das <u>células epiteliais do segmento S1 do túbulo proximal do néfron</u>

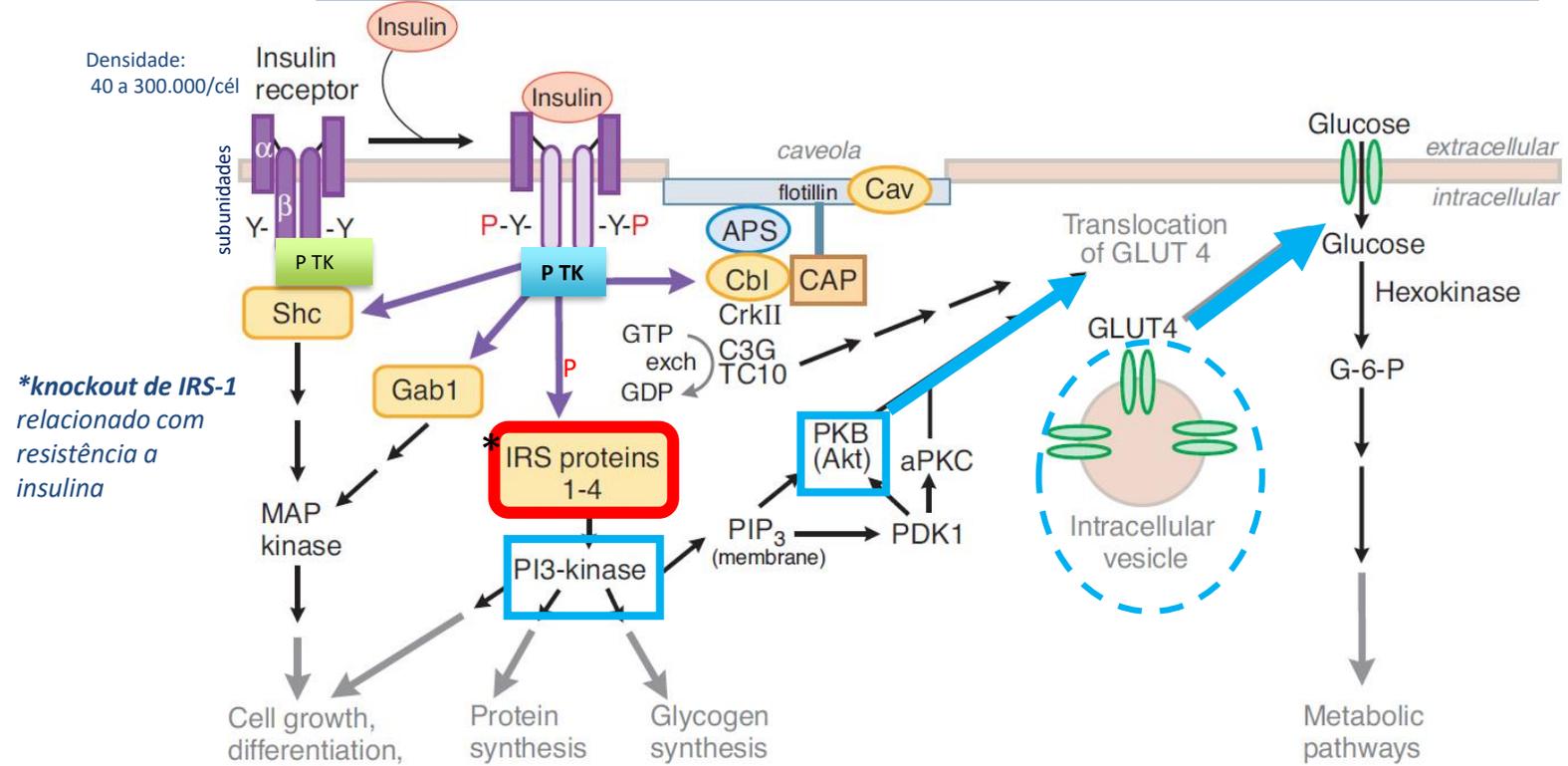
* Não dependem de insulina

Aumento da sua expressão relacionada a tumores

Os dados foram obtidos nas referências 1,4,12,13.

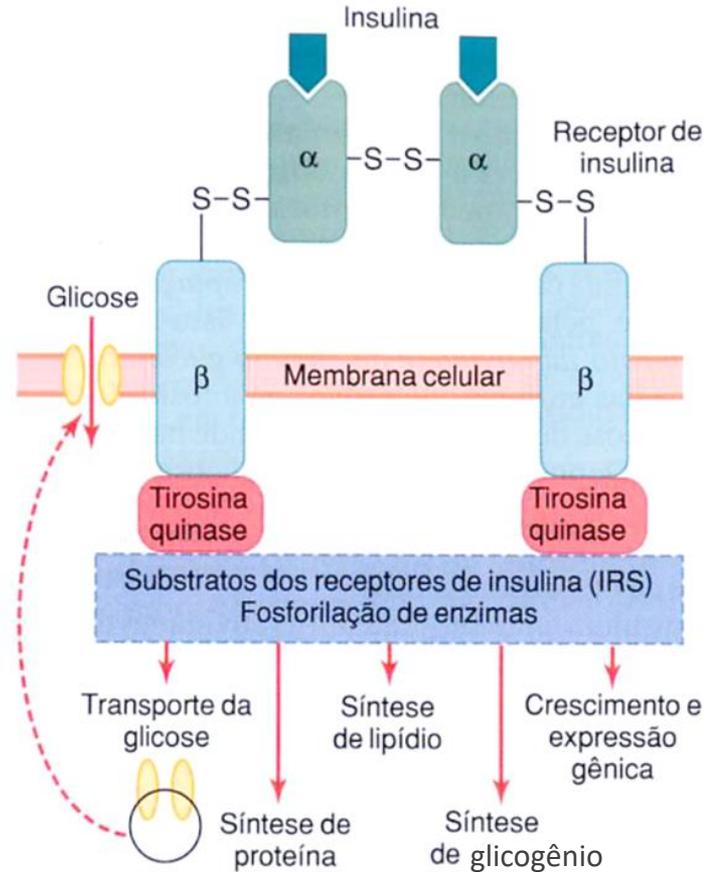
MECANISMO DE AÇÃO DA INSULINA

SINALIZAÇÃO DA INSULINA EM ÓRGÃOS ALVO



Órgãos alvo: fígado, músculo esquelético, cardíaco e tecido adiposo

MECANISMOS DE AÇÃO DA INSULINA



TRATAMENTO

ASSISTÊNCIA INTEGRAL DO DIABETES

- ✓ **Controle glicêmico**
 - Mudança de estilo de vida (MEV)**
 - Alimentação/Exercício/Fumo/Álcool

- ✓ **Rastreamento das complicações microvasculares**
 - Neuropatia
 - Retinopatia
 - Nefropatia
 - Infecção em dentes, pele
 - Problemas nos pés

- ✓ **Complicações macrovasculares relacionadas e risco cardiovascular**
 - HAS
 - Dislipidemia
 - Infarto do miocárdio
 - Obesidade



TRATAMENTO

✓ **O tratamento do paciente com DM1 inclui cinco componentes principais:**

- 1) Educação sobre diabetes,
- 2) Insulinoterapia,
- 3) Automonitorização glicêmica,
- 4) Orientação nutricional e
- 5) Prática monitorada de exercício físico.



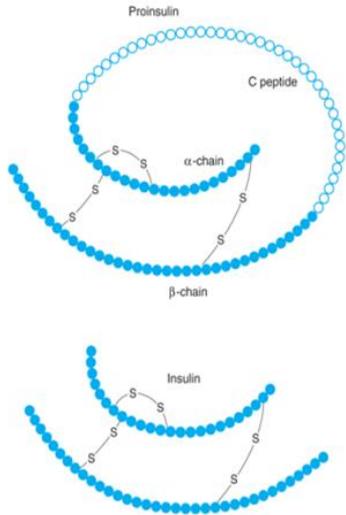
Monitoramento contínuo da glicose (CGM)

É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente, que precisa ser capacitado para tal.

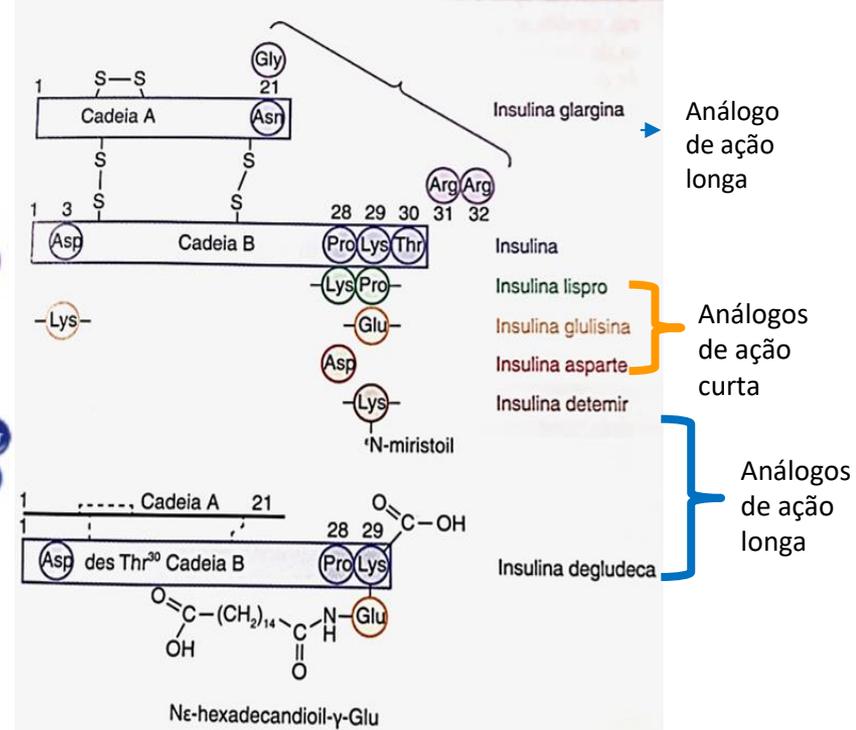
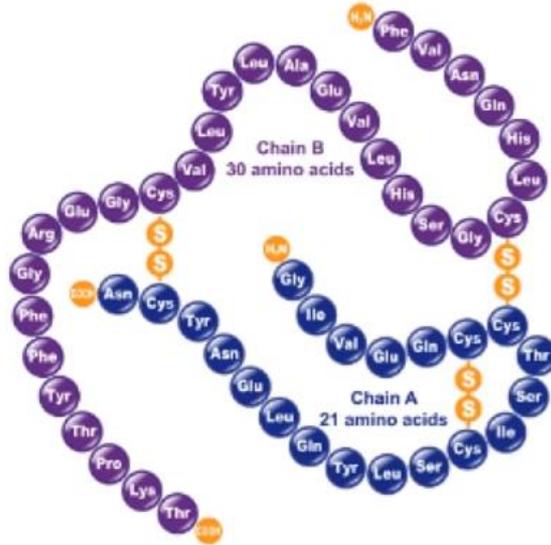
A taxa de carboidrato é obtida pela **divisão de 400 pela dose total diária de insulina (DTI)**, e corresponde à quantidade de carboidrato que pode ser consumida de forma que a glicemia não seja alterada após a administração de 1 U de insulina.

TRATAMENTO

INSULINOTERAPIA



Source: Molina PE: Endocrine Physiology, 2nd Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Polipeptídio de 52 aminoácidos que consistem de duas cadeias ligadas por duas pontes dissulfeto

Modificações na insulina regular formam os análogos da insulina

INSULINOTERAPIA E ANÁLOGOS INSULÍNICOS

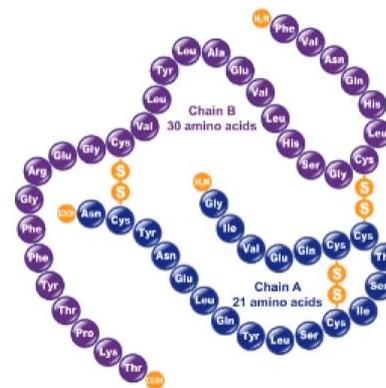
É a base do tratamento para todos portadores de DM1 e alguns de DM2

✓ **Abordagens moleculares para modificar a absorção e tempo de ação:**

- Alterações estruturais na insulina
 - Manter a ligação no receptor
 - Retardar ou acelerar a absorção

✓ **Preparações em solução ou suspensão:**

- 100 U/mL- 3,6 mg/mL (0,6 mM)
- 200, 300 ou 500 U/mL – pacientes resistentes



INSULINOTERAPIA

✓ FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO:

- **SC** (tratamento a longo prazo)
 - ampolas e seringas
 - injetores tipo caneta sem agulha
 - dispositivo de infusão SC
- **IV**
 - cetoacidose
 - período perioperatório
 - parto
 - UTI
- **Inalada:** uso limitado, irritações de mucosa

FATORES QUE AFETAM A BSORÇÃO:

Local de administração

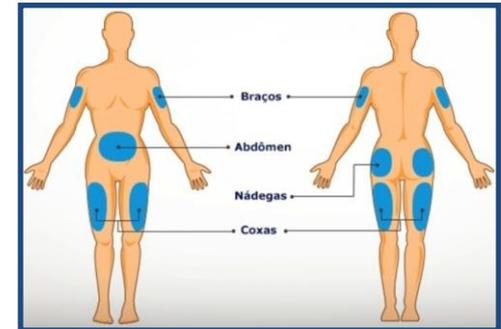
Formulação da insulina

Fluxo sanguíneo subcutâneo

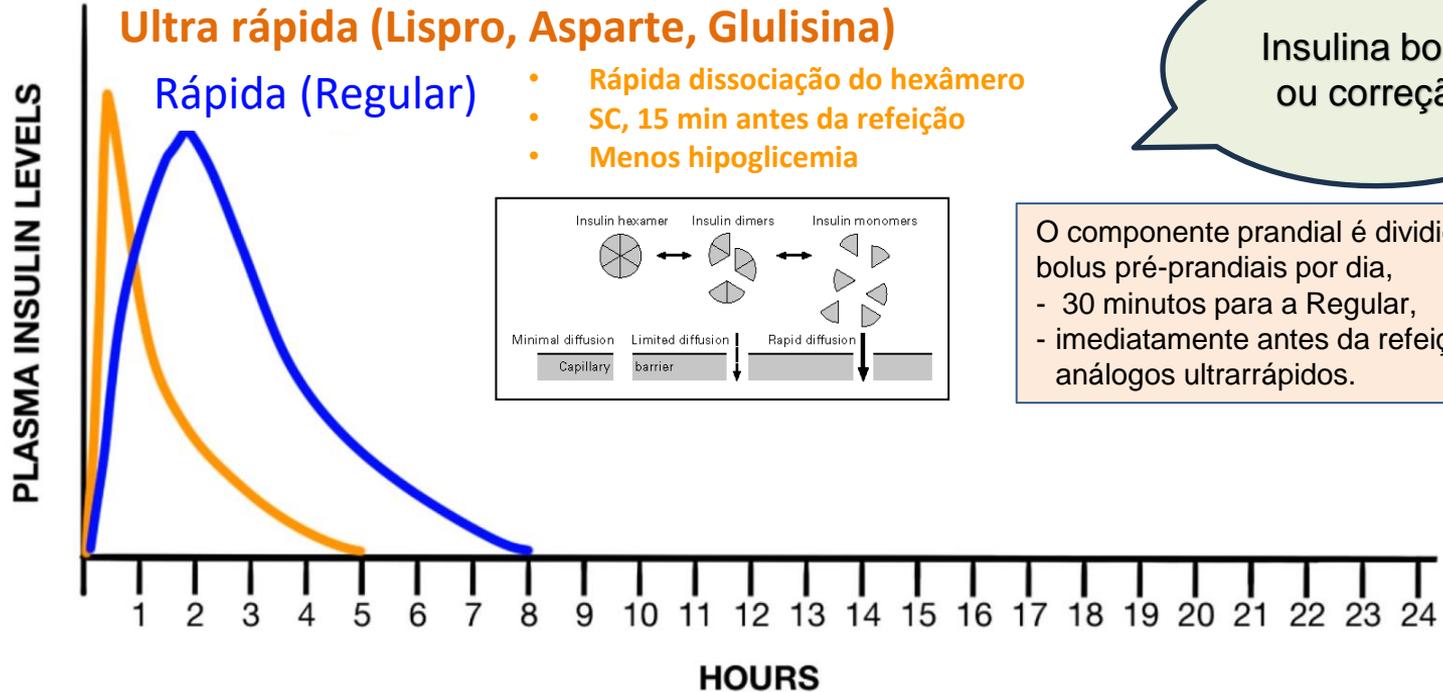
Tabagismo

Atividade muscular do local da injeção

Local preferido: abdome 30% mais absorção

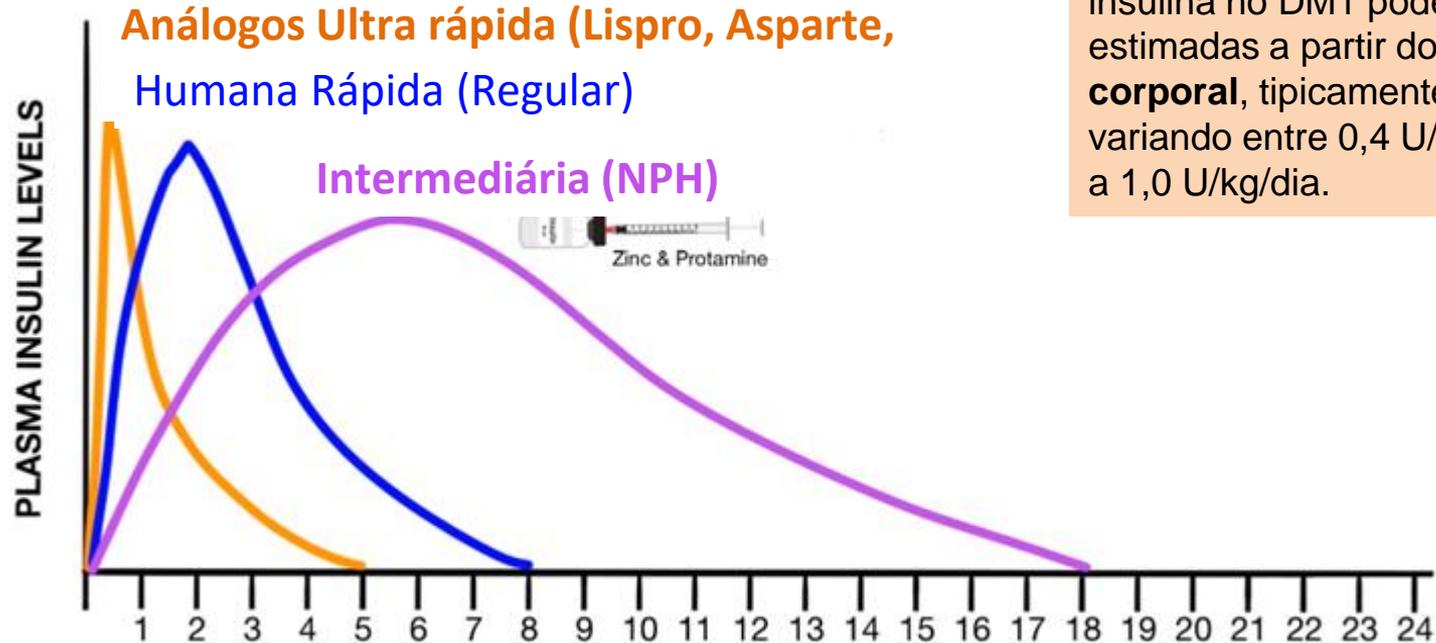


PERFIL DE AÇÃO DE INSULINAS E ANÁLOGOS INSULÍNICOS



Insulinas e análogos prandiais: reproduzir a secreção fisiológica de insulina em situações de pico prandial ou em doenças etc

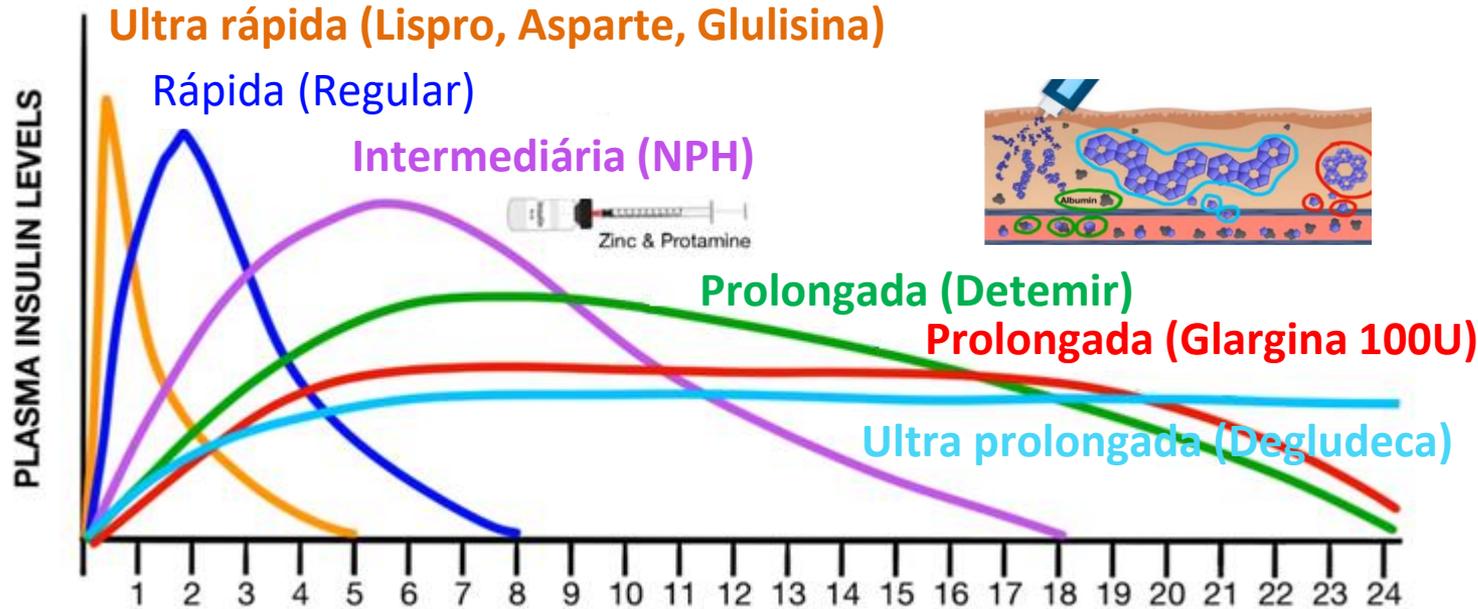
PERFIL DE AÇÃO DE INSULINAS E ANÁLOGOS INSULÍNICOS



As necessidades diárias de insulina no DM1 podem ser estimadas a partir do **peso corporal**, tipicamente variando entre 0,4 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia.

NPH: insulina humana recombinante -*protamina neutra Hagedorn* (suspensão)

TRATAMENTO BASAL-BOLUS



Ação curta: bolo prandial ou em hiperglicemia aguda

Injeção basal: manutenção dos níveis basais fisiológicos de glicose

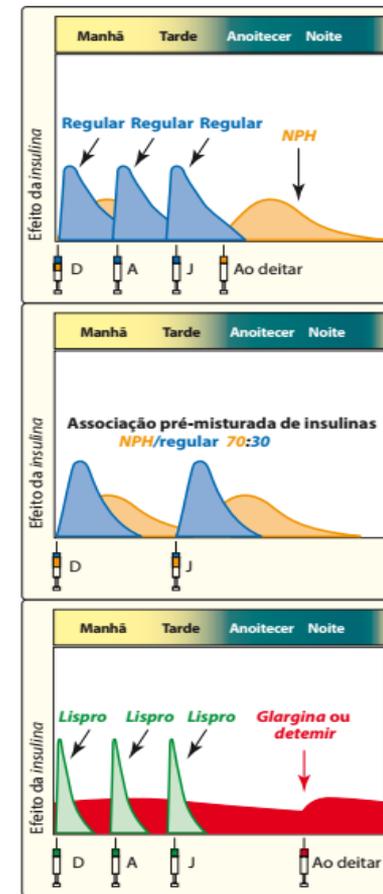


Figura 25.8

Exemplos de três esquemas de tratamento que repõem insulina prandial e basal.
D, desjejum; J, janta, ceia; NPH, insulina neutra com protamina Hagedorn.



Insulinas disponíveis no SUS

Única que pode ser usada por via IV

Insulinas					
	Início	Pico	Duração	Posologia	Aspecto
Ação rápida					
Regular	30 - 60 min	2 - 3 h	8 - 10 h	30 minutos antes das refeições 1- 3x/dia	cristalino
Ação intermediária					
NPH	2 - 4 h	4 - 10 h	12 - 18 h	recomendar dose noturna às 22 h	turvo
Todas as insulinas disponíveis no Brasil têm concentração de 100 unidades/ml.					

Fonte: Adaptado de: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**: diabetes mellitus. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013d. 160 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 36). Disponível em: < <http://goo.gl/2rvxty>>.

EFEITOS ADVERSOS

✓ PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DA INSULINOTERAPIA

- **Hipoglicemia;**
- Modesto ganho de peso
- Lipodistrofia no local da injeção
- Reações alérgicas, devido aos componentes da formulação (raras)

INTENRAÇÕES MEDICAMENTOSAS



- **Agentes betabloqueadores:** Podem mascarar os sintomas da hipoglicemia, como taquicardia, dificultando a detecção precoce do quadro.
- **Álcool:** Intensifica e prolonga o efeito hipoglicêmico da insulina ao inibir a gliconeogênese hepática, aumentando o risco de hipoglicemia.

POTENCIAL DE INOVAÇÃO

Terapias Celulares e Regenerativas.

Transplante de células beta pancreáticas, células-tronco para regenerar células beta. Organ-on-a-Chip para modelagem de pâncreas funcional e testes pré-clínicos.

Terapias Imunomoduladoras.

Vacinas para prevenir a destruição autoimune das células beta.
Anticorpos monoclonais.

Terapias Gênicas.

Uso de vetores virais para inserção de genes que aumentem a produção de insulina ou protejam as células beta..

Edição genética com CRISPR/Cas9

para corrigir predisposições autoimunes.

Organ-on-a-Chip

Plataformas que simulam a função de tecidos pancreáticos para estudar novos tratamentos.
Bioimpressão de tecidos funcionais para transplantes futuros.

Modulação da microbiota intestinal

Terapias Baseadas em Nanotecnologia

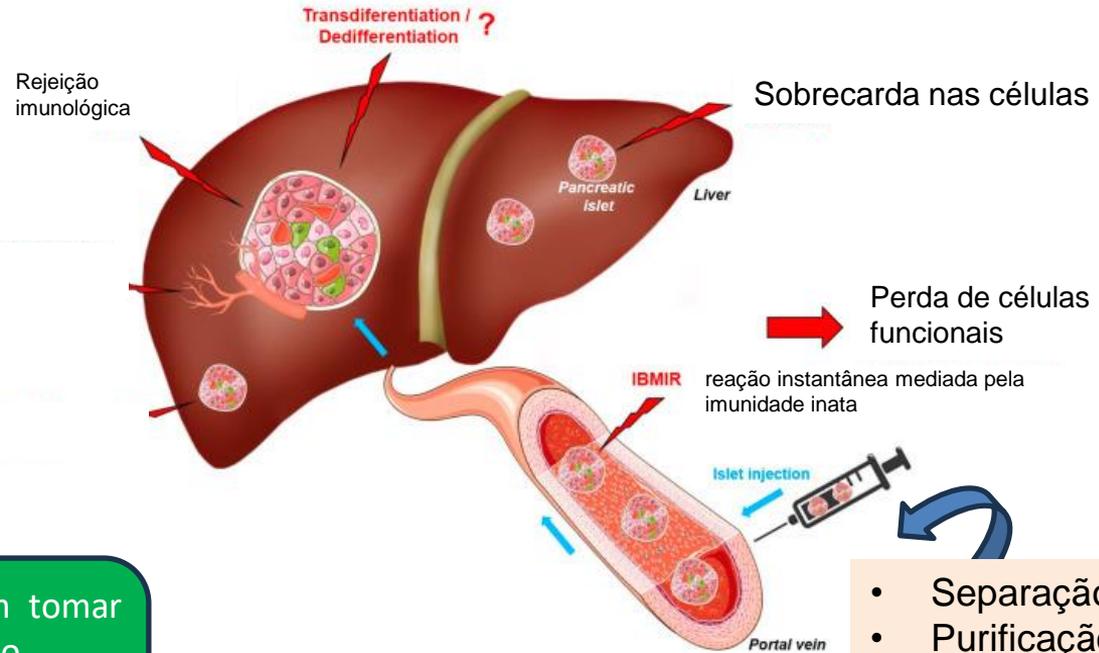
Nanopartículas para entrega inteligente de insulina. Encapsulamento de células beta para proteção imunológica.

POTENCIAL DE INOVAÇÃO

✓ Terapias celulares:

Transplante de células beta pancreáticas derivadas de doadores, na veia porta dos pacientes (Aprovado pelo FDA em julho de 2023- donislecel LANTIDRA®)

- 70% dos participantes não precisaram tomar insulina por 1 ano ou mais após a infusão,
- 40% não precisaram de insulina por 1–5 anos e
- 30% não precisaram de insulina por mais de 5 anos.

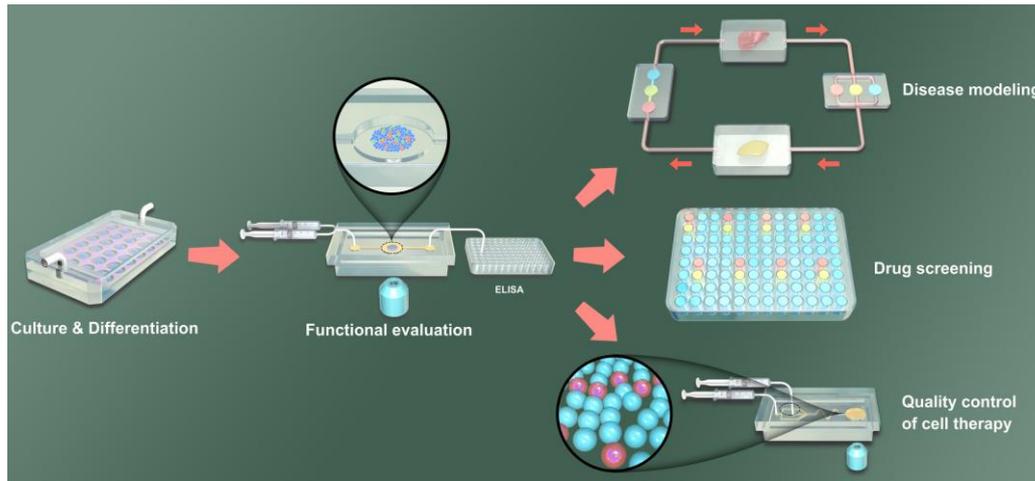


COMPARATIVOS ENTRE TRANSPLANTE DE CÉLULAS E DE PÂNCREAS INTEIRO

Aspecto	Transplante de Células Beta	Transplante de Pâncreas Inteiro
Descrição	Infusão de ilhotas pancreáticas contendo células beta de doadores mortos	Cirurgia para substituição do pâncreas
Invasividade	Procedimento pouco invasivo (via veia porta)	Procedimento cirúrgico de grande porte
Requisitos de Imunossupressão	Necessária (risco de rejeição celular).	Necessária (risco de rejeição do órgão)
Indicação	Pacientes com hipoglicemias severas refratárias	Casos graves, geralmente combinados com transplante renal
Efetividade na Independência de Insulina	Cerca de 50-70% dos pacientes atingem independência em 1 ano	Alta taxa de independência inicial, mas pode decair com o tempo
Riscos	Tromboembolismo, rejeição e necessidade de múltiplos doadores. Neuropatia e linfopenia/leucopenia pela imunossupressão.	Complicações cirúrgicas graves, trombose e rejeição. Neuropatia e linfopenia/leucopenia pela imunossupressão
Disponibilidade	Limitada pela escassez de ilhotas e alta complexidade	Altamente limitada pela baixa oferta de doadores compatíveis
Benefícios Longo Prazo	Potencial para controle glicêmico com menor invasividade	Possível cura funcional , mas com maior risco cirúrgico

POTENCIAL DE INOVAÇÃO

✓ Organoides de ilhotas pancreáticas em um chip (*islet-on-chip*)



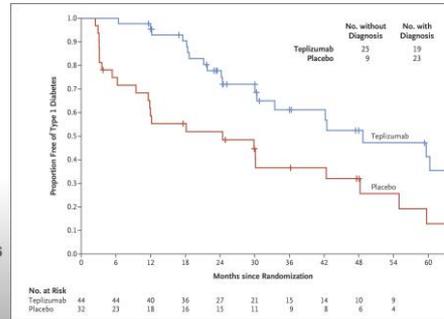
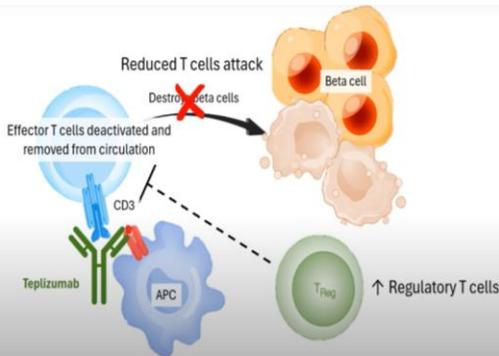
Modelagem de pâncreas funcional em microdispositivos para testes pré-clínicos e terapias futuras..

- Plataformas microfluídicas permitem a reprodutibilidade da cultura e **diferenciação** de organoides de ilhotas.
- **Avaliação funcional** eficiente de organoides de ilhotas pancreáticas, como detecção de sensibilidade de ilhota, monitoramento em tempo real de longo prazo e ajuste automático de glicose para fornecer estimulação relevante.
- Pode ser aplicada em **modelagem de doenças, triagem de medicamentos** e controle de quantidade de terapia celular para diabetes mellitus

POTENCIAL DE INOVAÇÃO

✓ Imunomodulação: **Teplizumab** (Aprovado pela FDA)

Terapias para **preservação** de células β
medida pelo peptídeo C



- Anticorpo monoclonal anti-CD3, age nas células T reduzindo a destruição das células beta.
- Redução da dose diária de insulina
- Indicado para paciente adultos e pediátricos >8a;
- Atrasa o início da doença
- Mais eficaz se o início do tratamento antes da destruição das células beta, quando diagnóstico é mais desafiador.
- Risco de reativação do vírus Epstein-Barr.
- Efeitos adversos: linfopenia, erupção cutânea e dor de cabeça.

Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado em 76 parentes com risco de DM1. No primeiro ano: o diabetes foi diagnosticado em apenas 3 dos 44 participantes (7%) no grupo do teplizumabe, em contraste com 14 dos 32 participantes (44%) no grupo do placebo.

O futuro é promissor!

O tratamento do DM1 combina avanços farmacológicos e tecnológicos com novas estratégias terapêuticas.

O futuro é promissor, com inovações que podem transformar a abordagem da doença e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

