

Diabetes Mellitus Tipo 1

Type 1 Diabetes Mellitus

C. Neves, J.S. Neves, S. Castro Oliveira, A. Oliveira, D. Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Resumo

A Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune de prevalência crescente, que comporta elevados custos económicos e elevada morbidade, sendo caracterizada por destruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina.^(1,2) A presença de 2 ou mais autoanticorpos típicos da DM1 estabelecem o diagnóstico da doença. A insulino terapia pode ser feita com múltiplas injeções diárias ou com bombas infusoras de insulina. Os doentes são ensinados a calcular a dose de insulina a administrar, adequando-a ao consumo de glícidos, glicemia e à atividade física. A monitorização contínua da glicose (MCG) está, geralmente, associada a uma melhoria no nível da HbA1c e redução no risco de hipoglicemia. Os avanços na precisão, as aprovações adicionais para o uso de MCG no ajuste da insulina e a interpretação automatizada dos resultados devem estimular uma utilização e aceitação mais ampla desta técnica, que vai revolucionar o tratamento da diabetes.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 1, autoimunidade, insulino terapia, bombas infusoras de insulina, monitorização contínua da glicose

Abstract

Type 1 Diabetes *Mellitus* (T1DM) is an autoimmune disease, with an increasing prevalence, characterized by the destruction of pancreatic beta cells. It is associated with high economic costs and high morbidity. The diagnosis is established by the presence of 2 or more autoantibodies characteristic of T1DM. Insulin therapy can be administered with multiple daily injections or with insulin pump therapy. Patients are taught to calculate the dose of insulin to be administered, adjusting it to the consumption of carbohydrates, plasma glucose and physical activity. Continuous glucose monitoring (CGM) is generally associated with an improvement in HbA1c and with a reduction of the risk of hypoglycemia. Advances in accuracy, additional approvals for the use of GCM in insulin adjustment, and automated interpretation of results will probably stimulate the wider use and the acceptance of CGM, which will revolutionize the treatment of diabetes.

Keywords: type 1 Diabetes *mellitus*, autoimmunity, insulin therapy, insulin pump therapy, continuous glucose monitoring

> ETIOPATOGENIA

A patogénese da DM1 é de carácter multifatorial, tendo por base predisposição genética que na presença de um fator ambiental desencadeia a agressão contra os antígenos pancreáticos.^(3,4) De entre os fatores genéticos potencialmente implicados, são de destacar os relacionados com o MHC (*major histocompatibility complex*) no cromossoma 6p21, o gene da insulina na região 11p15, o gene CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated-4*) no

cromossoma 2q33, o MIC-A (*MHC I-gene related A*) e os genes codificantes de interleucinas (IL-2, IL-21, IL-6, IL-10, IL-9, IL-20 e IL-27).⁽²⁻¹⁰⁾

Os doentes com diabetes tipo 1 herdam a suscetibilidade para a doença, em particular por terem uma resposta de manipulação do antígeno diferente, face a uma agressão. Esta resposta está relacionada principalmente com os genes da região HLA classe II do cromossoma 6 (IDDM1) que são responsáveis pela apresentação dos antígenos. Os genes HLA contribuem com mais de 50% do risco genético da diabetes tipo 1. Há genótipos HLA que aumentam o risco e genótipos que conferem proteção, como o haplótipo HLA DQ6.⁽¹¹⁻¹⁶⁾

Nos caucásios, a diabetes tipo 1 está fortemente associada com os haplótipos HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8. Este genótipo está presente em 20-30% dos diabéticos tipo 1 e em cerca de 50% dos casos de diabetes diagnosticados na infância.⁽¹²⁻¹⁶⁾

A posição 57 da cadeia β localiza-se na posição oposta da arginina da posição 76. A carga positiva da arginina é

CORRESPONDÊNCIA

Celestino Neves
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo
Centro Hospitalar São João
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
Portugal

neutralizada pela carga negativa do ácido aspártico na posição 57. Na ausência do ácido aspártico na posição 57, a arginina da posição 76 causa uma carga positiva nesta região, que origina uma apetência deste alelo DQ para ligar peptídeos com um resíduo negativo na posição 9 ou 10. ^(12,15) As proteínas do vírus Coxsackie têm determinantes antigénicos com um alto grau de homologia com o antígeno GAD65, podendo ocorrer produção de anticorpos com reatividade cruzada (mimetismo molecular). ⁽¹⁷⁾

Os fatores ambientais parecem ter um papel desencadeante da agressão autoimune. Os fatores candidatos são as infeções e as proteínas alimentares. ⁽¹⁷⁻²⁰⁾

A amamentação materna é protetora contra infeções por enterovírus; foram descritos casos de infeções por enterovirus e desenvolvimento posterior de diabetes. Eventualmente pode discutir-se se se trata do efeito protetor do leite materno ou a ausência do efeito deletério do consumo de leite de vaca. Alguns dados indicam alterações da imunidade humoral e celular em doentes diabéticos tipo 1 para vários componentes do leite de vaca como a β -lactoglobulina, a β -caseína e, em particular, a albumina bovina. ^(20,21)

Indivíduos geneticamente predispostos para a autoimunidade podem ser incapazes de desenvolver tolerância aos antígenos alimentares.

Fatores predisponentes incluem exposição aos cereais em crianças antes dos 4 meses de idade, o consumo de água rica em nitratos, maternidade com idade superior a 25 anos, pré-eclampsia e icterícia no recém-nascido por incompatibilidade ABO. ⁽¹⁸⁾

A interação entre a dieta, a genética, as infeções víricas e a microbiota intestinal leva ao desenvolvimento de autoimunidade e destruição das células beta nos ilhéus de Langerhans.

A introdução precoce de uma dieta variada com alimentos sólidos pode ser um fator no desenvolvimento de anticorpos contra as células dos ilhéus. Os fatores dietéticos determinam as primeiras comunidades microbianas do intestino e o primeiro microbioma intestinal do recém-nascido tem um papel fundamental na formação do sistema imunológico. ^(8, 11, 15)

As células beta têm uma enorme capacidade de responder a alterações metabólicas. O stresse metabólico pode promover diretamente a proliferação de células beta, através de múltiplos mecanismos, incluindo a resistência à insulina, a nutrição em excesso e estímulos neuronais.

A autoimunidade humoral e celular está associada a um defeito da imunorregulação, que origina um processo inflamatório crónico, com destruição das células beta

produtoras de insulina dos ilhéus de Langerhans. Tipicamente há insulite e infiltrado inflamatório, com células mononucleares e linfócitos T CD8. Os anticorpos causam inflamação no exterior das células beta dos ilhéus (peri-insulite), originando recrutamento de APC (*antigen-presenting cell*). As APC podem capturar antígenos das células dos ilhéus e induzir uma resposta dos linfócitos T no interior dos ilhéus de células beta (insulite). ⁽¹⁴⁾ O infiltrado inicial é composto por linfócitos T que produzem citocinas TH1 e TH2, linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. ⁽⁹⁾ Com a progressão da lesão há uma mudança para a produção de citocinas predominantemente TH1 e para uma resposta T citotóxica, que origina destruição das células beta. ^(6, 8, 9, 11, 15)

Os diabéticos tipo 1 têm autoanticorpos circulantes para vários autoantígenos das células beta dos ilhéus pancreáticos: anticorpos anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*), ICA (*islet-cell antibodies*), anti-IA2 (*insulinoma-associated protein 2*), anti-insulina e anti-Zn8 (*zinc transporter*). ⁽²¹⁻²⁷⁾

Na criança e nos jovens quase sempre a diabetes é do tipo 1, aparecendo de maneira súbita e com grande riqueza de sintomas, com poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria, enurese, perda de peso, xerostomia, prurido, visão turva, fadiga e dores musculares.

A autoimunidade dos ilhéus e a diabetes tipos 1 surgem em indivíduos geneticamente suscetíveis, sendo um fator de risco a história de diabetes tipo 1 em familiares de primeiro grau. ⁽²⁸⁾

Segundo as últimas recomendações da ADA, os doentes são classificados como estágio 1 quando normoglicémicas, estágio 2 quando apresentam critérios de pré-diabetes e estágio 3 quando apresentam critérios de diagnóstico de diabetes (Figura 1).

A diabetes tipo LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) é uma forma de diabetes tipo 1 que surge na idade adulta de forma lenta e progressiva. Estes doentes por vezes não necessitam de tratamento com insulina durante meses a anos após o diagnóstico inicial para manterem um controlo glicémico adequado.

> INSULINOTERAPIA

A insulinoterapia consiste na administração por via parentérica de insulina. A via mais usada é a subcutânea. Deverá ser realizada administração de insulina de basal de ação prolongada ou intermédia (1 ou 2 vezes por dia) e prandial de ação rápida ou curta, antes das refeições, de acordo com a glicemia capilar e a quantidade de glícidos a ingerir. ⁽²⁹⁾

A insulina NPH (Neutral Protamina Hagedorn) é uma in-

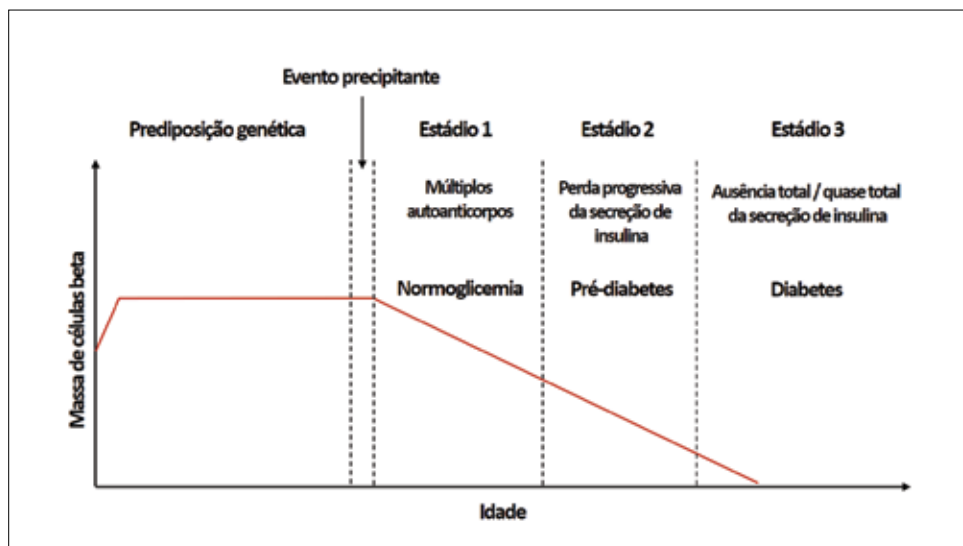


Figure 1 - História natural da progressão da diabetes tipo 1.

ulina de ação intermédia, com início de ação 1 hora e 30 minutos após ter sido injetada e atinge a ação máxima 4 horas depois. Esta insulina está comercializada com as designações de Insulatard®, Humulin NPH® e Insuman Basal®. Os análogos de insulina de ação prolongada - glargina (U100: Lantus® e Abasaglar®; U300: Toujeo®), detemir (Levemir®) – imitam a secreção pancreática basal normal de insulina, têm um perfil de ação plano, com reduzido risco de hipoglicemia noturna e maior comodidade de administração (Quadro I).⁽²⁹⁾ A insulina degludec (Tresiba®) tem o dobro da semivida da glargina U100, um perfil farmacocinético mais plano, com menor variabilidade de dia para dia, estando prevista para breve a sua introdução em Portugal.

As insulinas cristalizadas, regulares ou de ação curta (Actrapid®, Humulin Regular®, Insuman Rapid®) têm o início de ação meia hora após a injeção e atingem o pico de ação 2- 4 horas depois de terem sido injetadas. Os análogos de insulina de ação rápida lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) e glulisina (Apidra®) têm início de ação 5-15 minutos após a injeção e atingem o pico de ação 45-75 minutos depois, mimetizando a secreção prandial de insulina (tabela I).⁽²⁹⁾ A FiAsp é uma insulina com início de ação mais rápido (2,5-10 minutos), já comercializada em diversos países europeus e que se espera para muito breve a introdução em Portugal.

As doses prandiais de insulina de ação rápida geralmente são ajustadas usando uma escala com base no nível pré-prandial de glicemia. Um regime de dose fixa modificada exige que as horas e a quantidade de glícidos das refeições sejam consistentes para poder ser eficaz. Uma

certa flexibilidade na quantidade alimentar é possível através da inclusão de ratios de insulina para glícidos das refeições.

Os esquemas de insulina flexíveis podem ser executados usando múltiplas injeções diárias ou com bomba infusora de insulina. Estes regimes separam os componentes basais e prandiais. As doses de insulina de ação rápida são baseadas no nível de glicemia (usando a sensibilidade à insulina ou fator de correção) e na quantidade prevista de glícidos na refeição (usando uma razão

de insulina para glícidos); outros ajustes são realizados para exercício recente ou previsto.^(29,30) A insulina basal é fornecida utilizando uma ou duas doses diárias de uma insulina basal, para a terapêutica baseada em injeções, ou infusão contínua de insulina de ação rápida (usando perfis basais) para a terapêutica com bomba de insulina.⁽³⁰⁻³²⁾

Independentemente do regime de insulina, os indivíduos com DM1 devem aprender a adequar as doses de insulina com o consumo de glícidos, para otimizarem o controlo glicémico.⁽²⁹⁻³²⁾

A autovigilância da glicemia é um componente fundamental da gestão de DM1, fornecendo informação imediata sobre os efeitos nos valores glicémicos das doses de insulina, das escolhas alimentares, do exercício físico e do stresse. Os indivíduos com DM1 devem medir os níveis de glicemia, pelo menos, 4 vezes ao dia, geralmente antes das refeições e ao deitar, com avaliações periódicas durante a noite. Os doentes com diminuição da percepção da hipoglicemia devem verificar os valores glicémicos com mais frequência.⁽³³⁾ Da mesma forma, a autovigilância glicémica mais frequente pode facilitar o ajuste da insulina durante o exercício, doenças e situações associadas com maior risco, tais como a condução, natação e consumo de álcool.

Os medidores de glicemia ou glicómetros são rápidos e precisos. Os medidores atualmente exigem apenas 0,3-1,5 µL de sangue e fornecem valores de glicemia em 5 segundos. Podem armazenar centenas de valores de glicemia e alguns incluem os marcadores de eventos para registar refeições, exercício e doses de insulina, que facilitam a interpretação dos dados.

Quadro I - Farmacocinética dos diferentes tipos de insulina.

Tipo de insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração de ação
Lispro, Aspart, Glulisina	5 – 15 minutos	45 – 75 minutos	2 – 4 horas
Fiasp	2,5 – 10 minutos	40 – 70 minutos	< 2 – 4 horas
Regular	Cerca de 30 minutos	2 – 4 horas	5 – 8 horas
NPH	Cerca de 2 horas	4 – 12 horas	18 – 28 horas
Glargina	Cerca de 2 horas	Sem pico	20 – >24 horas
Detemir	Cerca de 2 horas	3 – 9 horas	6 – 24 horas
Degludec	Cerca de 2 horas	Sem pico	>40 horas

O cálculo do bólus corretor obedece à “regra dos 1800”: o fator de sensibilidade à insulina (FSI) corresponde à redução da glicemia produzida por uma unidade de insulina e equivale ao quociente entre 1800 e a dose total diária de insulina. ⁽²⁹⁻³²⁾

Para estimar a dose de glúcidos coberta por uma unidade de insulina recorre-se ao quociente entre 500 e a dose total de insulina (“regra dos 500”). Através desta regra é também possível inferir a dose a administrar de acordo com as rações de glúcidos a ingerir. ⁽²⁹⁻³²⁾

A insulinoterapia integra um componente basal (1 ou 2 injeções de insulina) e um componente prandial (3 a 6 injeções de insulina). As doses são determinadas pelo valor glicémico e o conteúdo de hidratos de carbono das refeições.

As combinações de insulina basal e prandial num regime de insulina “basal – bólus” são essenciais para manter o controlo glicémico na DM1. A dose total diária de insulina na DM1 é de 0,5-1,0 UI/kg de peso, 50% basal e 50% bolus às refeições.

A insulinoterapia funcional é o método de tratamento da diabetes com múltiplas administrações de insulina, que se baseia na contagem de glúcidos e na sensibilidade à insulina (FSI). É necessário determinar a quantidade de glúcidos que o diabético planeia ingerir, a quantidade de HC que é “coberta” por 1 unidade de insulina (I) (*ratio* I:glúcidos), pesquisar a glicemia capilar, calcular quanto é que 1 unidade de insulina vai fazer descer na glicemia (FSI), para atingir os objetivos glicémicos. ⁽²⁹⁻³²⁾

Estes conceitos também são aplicados na terapêutica com bomba infusora de insulina. Na insulinoterapia

com bomba infusora, a insulina basal é fornecida sob a forma de uma infusão contínua e a insulina prandial com bólus antes das refeições. Em geral, aproximadamente metade da dose total diária é administrada como insulina basal. Para a maioria dos diabéticos, as taxas basais estão na faixa de 0,01-0,015 unidades por kg por hora (ou seja, para um diabético de 60 kg, aproximadamente 0,6-0,9 unidades por hora). ⁽²⁹⁻³²⁾ O ritmo da perfusão basal é ajustado de acordo com os valores glicémicos. Uma das vantagens da terapêutica com bomba de insulina é o facto de permitir uma maior flexibilidade no horário das refeições. A absorção com a bomba de insulina é menos variável de dia para dia e, portanto, os perfis de glicose no sangue podem ser mais previsíveis. Tanto o pequeno depósito subcutâneo, como a manutenção do local da injeção e a profundidade durante 2 a 3 dias, com cada cateter, contribuem para a menor variabilidade da absorção. ⁽²⁹⁾

Contudo, existem algumas desvantagens no tratamento com bomba infusora de insulina. Os custos da bomba e acessórios são superiores aos das seringas e agulhas. As complicações da terapêutica com bomba de insulina incluem infeção cutânea, no sítio de inserção do cateter, e a interrupção do fluxo de perfusão, que pode originar muito rapidamente hiperglicemia, hipoinsulinemia e, potencialmente, cetoacidose diabética. ⁽²⁹⁻³²⁾

Os objetivos do tratamento intensivo consistem em manter um controlo glicémico estrito, evitar complicações agudas, incluindo a hipoglicemia e a cetoacidose, minimizar o risco das complicações crónicas e melhorar a qualidade e duração da vida.

Os objetivos terapêuticos podem ser atingidos com múltiplas injeções de insulina ou com bomba infusora de insulina.

Alguns diabéticos em insulinoterapia funcional com múltiplas injeções apresentam hipoglicemias recorrentes, oscilações glicémicas imprevisíveis e elevações persistentes na A1c. Estes diabéticos podem melhorar o seu controlo com a bomba infusora de insulina.

Para garantir o sucesso da insulinoterapia funcional os diabéticos devem estar motivados, informados dos riscos e benefícios, tecnicamente capazes de usar a regra dos 500 e 1800 e dispostos a determinar a glicemia frequentemente.

> MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DA GLICOSE

A monitorização contínua da glicose (MCG) subcutânea

fornece informação impossível de obter pela pesquisa intermitente da glicemia capilar, incluindo visualização instantânea do nível e da taxa de variação da glicose intersticial, alarmes para hipoglicemia e hiperglicemia, cobertura de 24 horas durante os 7 dias da semana e capacidade para caracterizar a variabilidade glicêmica. (34-38)

A eficácia da MCG pode ser sinérgica com os benefícios associados às bombas de insulina.

Com a obtenção de valores de MARD (*mean absolute relative difference*) de um dígito (<10%), parece que já está disponível a exatidão e a precisão, necessárias para ajustar com segurança as doses de insulina nos regimes basal-bolus. (34-38)

Com base nas informações da MCG, a infusão de insulina pode ser temporariamente suspensa, automaticamente, em resposta a episódios hipoglicémicos observados ou previstos.

Estão em curso estudos para o desenvolvimento de sistemas em circuito fechado, envolvendo infusão de insulina e glucagon, com regulação automática, na perspectiva de construir o pâncreas artificial.

Um sistema de monitorização instantânea da glucose (FGM, *flash glucose monitoring*) foi comercializado, sendo pequeno, compacto, leve e relativamente barato. Este sistema FGM não requer calibração pelo utilizador, tem um período de utilização de 2 semanas e tem uma excelente precisão. (40,41) Fornece os valores da glicose intersticial de forma intermitente, quando digitalizado pelo utilizador, usando um recetor, mas atualmente não pode fornecer alarmes, ou controlar as taxas de infusão de insulina.

Até há pouco, a exatidão e precisão da MCG eram inferiores às dos glicómetros para a determinação da glicemia, de modo que havia um risco de erro na aplicação clínica dos valores da MCG. A precisão e a exatidão melhoraram drasticamente. Os dados da MCG são suficientemente precisos para usar no ajuste da dose de insulina, na deteção de hipoglicemia e avaliação da resposta à terapêutica. A precisão é fortemente dependente do nível e da taxa de variação da glicose. A precisão no intervalo hipoglicémico ainda é limitada, mas continua a melhorar. (34-38)

A calibração utilizando medidores de glicemia capilar envolve custo, desconforto e inconveniência, aumenta o número de dispositivos e a complexidade, e pode adicionar impacto psicológico. Este problema foi completamente resolvido no caso do Freestyle Libre da Abbott, que é pré-calibrado na fábrica e não requer mais calibração pelo utilizador. (40,41)

A precisão da MCG, geralmente medida por % MARD, pode variar significativamente, em correlação estreita

com o nível de glicose. Ao avaliar o desempenho dos sensores concebidos para suspender a infusão de insulina em resposta à hipoglicemia real ou prevista, deve-se focar na % MARD para os níveis de glicose de maior interesse (por exemplo, 71-120 mg/dL e <70 mg/dL). (34-37) Um dispositivo MCG equipado com um recurso de suspensão automática na hipoglicemia foi aprovado pela FDA. O estudo ASPIRE (*Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response*), com 247 doentes com diabetes tipo 1, demonstrou que a terapêutica com bomba de insulina, com sensor com função de suspensão com glicose baixa, reduziu significativamente a hipoglicemia noturna ao longo de 3 meses, sem aumentar os níveis de A1c. (40,41)

Em setembro de 2016, a FDA aprovou o primeiro sistema de circuito fechado híbrido, que pode ser considerado como uma opção para diabéticos que já estejam com uma bomba de insulina. (42,43) A segurança dos sistemas híbridos em circuito fechado tem sido confirmada na literatura.

No sensor da próxima geração de MCG da Dexcom, o uso de um algoritmo de calibração baseado num modelo de variabilidade de múltiplos dias e em parâmetros Bayesianos ajudará na mudança para um cenário sem calibração com resultados ainda melhores do que os obtidos na presente geração de sensores. (44) A MCG demonstrou impressionantes avanços científicos, tecnológicos, de engenharia e clínicos, proporcionando benefícios a muitas pessoas com diabetes. <

BIBLIOGRAFIA

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14): 977.
2. Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention. In: Ahmed J. Delli, Åke Lernmark. *Endocrinology (DeGroot)*, 7th edition, 2016. p. 672 – 690.
3. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115(5): 1111-1119.
4. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 Diabetes. *Lancet.* 2014; 383: 69–82.
5. Giancchetti E, Palombi M, Fierabracci A. The putative role of the C1858T polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012, 12(7): 717 – 725.
6. Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1994; 331(21): 1428.
7. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs

- identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* 2006; 38(6): 617.
8. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007; 39(7): 857.
 9. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007; 39(9): 1074.
 10. Concannon P, Onengut-Gumuscu S, Todd JA, Smyth DJ, Pociot F, Bergholdt R, et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3. *Diabetes.* 2008; 57(10): 2858.
 11. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360(16): 1646.
 12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1): S11–S24.
 13. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103 (38): 14074.
 14. Pugliese A, Gianani R, Moromisato R, Awdeh ZL, Alper CA, Erlich HA, et al. HLA-DQB1*0602 is associated with dominant protection from diabetes even among islet cell antibody-positive first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetes.* 1995; 44(6): 608.
 15. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 1994; 371(6493): 130.
 16. Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ.* 1999; 318(7185): 698.
 17. King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type I) diabetes mellitus. *Lancet.* 1983; 1(8339): 1397.
 18. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA.* 2003; 290(13): 1713.
 19. Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylönen K, Räsänen L, Aro A, et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia.* 1994; 37(4): 381.
 20. Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia.* 1997; 40(5): 550.
 21. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro) insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2004; 114(4): 589.
 22. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature.* 1990; 347(6289): 151.
 23. Bonifacio E, Atkinson M, Eisenbarth G, Serreze D, Kay TW, Lee-Chan E, et al. International Workshop on Lessons from Animal Models for Human Type 1 Diabetes: analyzing target autoantigens of humoral immunity in nonobese diabetic mice. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 958: 1.
 24. Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes.* 1998; 47(4): 566.
 25. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996; 45 (7): 926.
 26. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(43): 17040.
 27. Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, Frisch LM, Yu L, Eisenbarth GS, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (10): 4712.
 28. Gorus FK, Balt EV, Messaaoui A, Demeester S, Dalem AV, Costa O, et al. Twenty-Year Progression Rate to Clinical Onset According to Autoantibody Profile, Age, and HLA-DQ Genotype in a Registry-Based Group of Children and Adults With a First-Degree Relative With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40(8): 1065–1072.
 29. Mehta SN, Wolfsdorf JI. Contemporary management of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2010; 39(3): 573–93.
 30. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008; 51: 941.
 31. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2008; 25: 765–74.
 32. Balsa AM, Neves C, Alves M, Pereira M, Carvalho D, Medina JL. Terapêutica de infusão subcutânea contínua de insulina. *Acta Med Port.* 2011; 24(S2): 147–156.
 33. Esteves C, Neves C, Carvalho D. A Hipoglicemia no diabético: controvérsia na avaliação, à procura das suas Implicações. *Acta Med Port.* 2012 Nov-Dec; 25(6): 454–460.
 34. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder

- J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34: 795–800.
35. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 336–347.
36. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016; 18: S2-1721–726.
37. McCulloch DK. Blood glucose self-monitoring in management of adults with diabetes mellitus. UpToDate 2017.
38. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36: 4160–4162.
39. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013; 369: 224–232.
40. Carrilho F, Carvalho D, Duarte R, Pape E, Medina JL. Posição sobre o impacto clínico do sistema de monitorização flash da glicose na autogestão da diabetes mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 2016; 11 (4): 167–174.
41. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 787–794.
42. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, et al. APCam Consortium; AP@home Consortium: Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2129–2140.
43. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M, et al. AP@home Consortium: 2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomized crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3: 939–947.
44. Giada A, Martina V, Andrea F, Giovanni S. Toward Calibration-Free Continuous Glucose Monitoring Sensors: Bayesian Calibration Approach Applied to Next-Generation Dexcom Technology. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2017; doi:10.1089/dia.2017.0297.