

Atualização no diagnóstico, classificação e tratamento para o diabetes mellitus (DM)

Eder de Carvalho Pincinato

■ Farmacêutico e bioquímico, mestre em Farmácia, professor da UNINOVE (SP) e UNICASTELO (SP)

RESUMO

Nos últimos anos, com o avanço científico e tecnológico, novos mecanismos relacionados à etiopatologia do diabetes mellitus foram elucidados. Uma das consequências baseadas na nova classificação da etiologia e patogenia foi desenvolvida pela American Diabetes Association (1997). Conseqüentemente,

novos métodos de diagnóstico e valores referencias foram definidos. Assim, esse estudo discutirá a nova definição, classificação e critérios de diagnóstico laboratorial e tratamento do diabetes mellitus.

Palavras-chave: diabetes; tratamento; classificação.

ABSTRACT

In the last years, with scientific and technological advances, new mechanisms related to diabetes mellitus etiopathogeny were elucidated. As a consequence, a new classification based on the etiology and pathogeny was developed by American Diabetes Association (ADA) in 1997. Consequently, new

diagnostic methods and reference values were defined. This paper discusses the new definition, classification and diagnostic criteria to the laboratorial diagnostic and treatment of diabetes mellitus.

Key words: diabetes; treatment; classification.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é um importante problema de saúde pública, uma vez que é bastante freqüente na população mundial e está associado a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento e no tratamento das suas complicações, como nefropatia, retinopatia, entre outras.

A classificação do diabetes mellitus utilizada até os últimos anos foi desenvolvida pelo National Diabetes Data Group (NDDG), publicada em 1979 (referência 1 do diabetes care). Essa classificação era baseada principalmente no tipo de tratamento farmacológico recebido: os pacientes tratados com insulina apresentavam o diabetes tipo I, ou diabetes mellitus “insulino-dependente” (IDDM); os pacientes não tratados com insulina apresentavam o diabetes tipo II, ou diabetes mellitus “não-insulino-dependente” (NIDDM) ⁽¹⁾.

Porém, como conseqüência de novas descobertas em relação à etiologia e patogênese do diabetes, surgiu uma necessidade de revisão e adequação da então atual nomenclatura. Dessa forma, em 1995 a Associação Americana de Diabetes decidiu revisar a literatura e mudar a classificação do diabetes mellitus. Esta revisão originou uma definição e classificação do diabetes mellitus que reflete a etiologia e/ou patogênese do diabetes ⁽²⁾. Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão da nova definição, descrição, classificação, critérios laboratoriais e alguns tratamentos para o diabetes mellitus.

DEFINIÇÃO E DESCRIÇÃO DO DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina ⁽²⁾. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas ⁽³⁾. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos a longo prazo, como disfunção e falência de vários órgãos, principalmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos ⁽²⁾.

Vários processos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes. Estes variam desde a destruição das células-β do pâncreas – responsáveis pela produção de insulina – com conseqüente deficiência de insulina ⁽⁴⁾, até a anormalidades que resultam em resistência à ação

da insulina, como a diminuição de receptores de insulina nas células ⁽⁵⁾. A deficiência na ação da insulina é resultado de uma inadequada secreção de insulina e/ou diminuição da resposta tissular à insulina. Deficiência na secreção de insulina e defeito em sua ação normalmente coexistem em um mesmo paciente; ainda não está claro qual anormalidade é responsável como causa primária da hiperglicemia.

Clinicamente, o paciente com diabetes pode apresentar um ou mais sintomas como poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia, visão embaçada, prurido, aumento da susceptibilidade a infecções, etc. Conseqüências agudas podem acompanhar o diabetes como cetoacidose metabólica ou síndrome hiperosmolar não cetótica.

O paciente diabético pode apresentar complicações tardias, como retinopatia com potencial perda da visão; nefropatia, que pode evoluir a uma falência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, podendo levar a amputações dos membros; nefropatia autonômica, causando sintomas gastrointestinais, genitourinários, cardiovasculares e disfunções sexuais ⁽⁶⁾.

CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a nova classificação, publicada pela American Diabetes Association (ADA), as principais alterações dessa nova classificação incluem:

- Os termos diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM) e diabetes mellitus não-insulino-dependente (NIDDM) foram abolidos, uma vez que levavam em considerações apenas aspectos farmacológicos da síndrome;
- Os termos “diabetes tipo I” e “diabetes tipo II” foram substituídos por diabetes tipo 1 e tipo 2, respectivamente, com números arábicos em vez de algarismos romanos;
- O termo “má-nutrição relacionada ao diabetes mellitus” foi eliminado, uma vez que não existem evidências suficientes de que o diabetes pode diretamente causar deficiência protéica;
- O termo “tolerância diminuída à glicose” foi mantido;
- A classificação “diabetes mellitus gestacional” foi mantida, segundo a definição da Organização Mundial de Saúde e o NDDG.

De acordo com o novo relatório da ADA, recomenda-se que o diabetes mellitus seja classificado em quatro categorias (Tabela I):

Tabela I: Classificação etiológica do diabetes mellitus ⁽²⁾

I. Diabetes tipo 1 (insulinopenia – deficiência absoluta de insulina)
A. Imune-mediada
B. Idiopática
II. Diabetes tipo 2 (resistência à insulina e insulinopenia relativa)
III. Outros tipos específicos
A. Defeitos genéticos no funcionamento das células-β
B. Defeitos genéticos na ação da insulina
C. Doenças do pâncreas
D. Endocrinopatias
E. Induzidas por drogas ou produtos químicos
F. Infecções
G. Formas incomuns de diabetes imune-mediadas
H. Outras síndromes genéticas, algumas vezes associadas com o diabetes
IV. Diabetes mellitus gestacional (DMG)

Diabetes mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 é definido como insulinopênico – deficiência absoluta de insulina – devido à destruição crônica autoimune das células-β do pâncreas, ou por processos idiopáticos. A forma imune-mediada do diabetes tipo 1, antigamente classificada como diabetes juvenil, é resultado de uma destruição auto-imune das células-β do pâncreas ⁽⁷⁾. Nessa forma de diabetes, a proporção de destruição das células-β pode sofrer variações, podendo ser rápida em alguns indivíduos, principalmente em crianças e adolescentes, ou lenta em outros indivíduos, principalmente em adultos ⁽⁸⁾.

Diabetes mellitus tipo 2

Nesta forma de diabetes, o indivíduo pode apresentar desde predominante resistência à insulina com relativa deficiência na secreção de insulina até uma predominante deficiência de secreção de insulina, acompanhada de resistência à insulina. Dessa forma, o diabetes mellitus tipo 2 ocorre devido a uma resistência à insulina, usualmente acompanhada de uma relativa deficiência de secreção de insulina ^(9, 12).

Outros tipos específicos de diabetes

O diabetes pode ser classificado dessa forma quando a etiologia específica de qualquer tipo de diabetes mellitus é reconhecida, exceto para o diabetes gestacional e o auto-imune. Sendo assim, quando são reconhecidas as etiologias

responsáveis pelo desenvolvimento do diabetes tipo 1 ou tipo 2, estas poderão ser reclassificadas como outros tipos de diabetes mellitus ⁽⁶⁾.

Diabetes mellitus gestacional

O diabetes mellitus gestacional compreende qualquer grau de intolerância à glicose, com instalação ou primeiro diagnóstico durante a gestação. Esse tipo de diabetes é particularmente prejudicial ao feto, uma vez que as condições maternas, principalmente devido à hiperglicemia, podem levar a patologias diversas nele, tais como macrosomia, síndrome de desconforto respiratório, cardiomiopatia, hipoglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia, policitemia, entre outras ⁽¹³⁾.

Aproximadamente em seis semanas após o parto, na grande maioria das vezes, o diabetes regride e a mulher volta a ser nomoglicêmica; em alguns casos, porém, a mulher pode desenvolver o diabetes tipo 2 ou ainda uma tolerância diminuída à glicose, parecendo ser a obesidade um dos principais fatores de risco para que a mulher apresente tolerância diminuída após o parto ⁽¹⁴⁾.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO DIABETES MELLITUS

Não só a classificação do diabetes foi modificada, mas os critérios para o diagnóstico laboratorial também sofreram alterações (Tabela II) ⁽²⁾.

Tabela II: Critérios para o diagnóstico de diabetes

1. sintomas clínicos de diabetes mais concentração plasmática casual* ≥ 200 mg/dL
2. glicemia de jejum** ≥ 126 mg/dL
3. glicose plasmática após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose (teste oral de tolerância à glicose) ≥ 200 mg/dL

* entende-se por casual a coleta de sangue em qualquer hora do dia, sem necessidade de jejum

** o jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.

O diabetes mellitus está presente quando qualquer desses achados for confirmado em exames subseqüentes. Qualquer combinação desses achados também pode ser usada para diagnosticar o diabetes.

O exame de escolha para o diagnóstico de diabetes mellitus é a determinação da glicemia de jejum.

Porém, em alguns casos, a evolução para a hiperglicemia mantida ocorrerá ao longo de um período

de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída”, cujos critérios diagnósticos estão na Tabela III. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, pode caminhar em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose⁽³⁾.

Tabela III: Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos

Categorias	Jejum*	2 h após 75g glicose	Casual**
Glicemia de jejum alterada	> 110 e < 126	< 140 (se realizada)	
Tolerância à glicose diminuída	< 126 e	>140 e < 200	
Diabetes mellitus diminuída	> 126 ou	> 200 ou	>200 (com sintomas clássicos)

* entende-se por casual a coleta de sangue em qualquer hora do dia, sem necessidade de jejum

** o jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por pelo menos 8 horas.

O rastreamento do diabetes mellitus na gravidez é realizado na primeira consulta, aplicando os mesmos procedimentos e critérios diagnósticos empregados fora da gravidez. O rastreamento do diabetes mellitus gestacional (DMG) é realizado entre a 24ª e 28ª semanas da gravidez, podendo ser realizado em uma ou duas etapas:

Em uma etapa: é aplicado diretamente o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 g.

Em duas etapas: inicialmente é aplicado um teste de rastreamento incluindo glicemia de jejum ou glicemia

Tabela IV: Diagnóstico de DMG com 100 ou 75 g de glicose

	Concentração plasmática (mg/dL)
Ingeridos 100 g de glicose	
Jejum	95
1 hora	180
2 horas	155
3 horas	140
Ingeridos 50 g de glicose	
Jejum	95
1 hora	180
2 horas	155

Dois ou mais resultados alterados indicam um diagnóstico positivo.

de uma hora após ingestão de 50 g. de glicose (jejum dispensado). Testes positivos: glicemia de jejum⁽³⁾ 85 mg/dL⁽¹⁵⁾ ou glicemia uma hora após 50 g⁽³⁾ 140 mg/dL. Somente nos casos considerados positivos é aplicado o teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose⁽¹⁶⁾.

Os valores normais do TOTG para o diagnóstico de DMG estão representados na Tabela IV.

Uma grande porcentagem da população mundial apresenta algum tipo de diabetes não diagnosticado. Por sua vez, novos testes foram desenvolvidos com a finalidade de triar possíveis pacientes com diabetes.

Como o diabetes tipo 1 é usualmente de origem auto-imune, caracterizado pela presença de uma gama de auto-anticorpos, podemos utilizar esses auto-anticorpos como marcadores precoces da doença, sendo os mais utilizados: 1) Anti-GAD (específico para detectar destruição de células-beta do pâncreas); 2) Anti-corpos anti-IA2 (ICA512 – específico para detectar destruição de células-beta); 3) Anticorpos anti-insulina (IAA - específico para detectar de insulina) e 4) anticorpos anti-ilhota (ICA – indica destruição das ilhotas de Langerhans).

Os auto-anticorpos estão presentes alguns anos antes da manifestação do diabetes mellitus tipo 1. O anti-GAD e o IAA podem aparecer até 8 anos antes das manifestações da doença sendo, então, importantes para o diagnóstico do diabetes auto-imune, antes de apresentar os sintomas, chamados de “polis” (poliúria, polidipsia, etc). Dessa forma, estão indicados para a realização do teste os parentes de 1º grau de um indivíduo com diabetes tipo 1⁽¹⁷⁾. O anti-IA2 é o anticorpo mais importante na predição do diabetes tipo 1 e, dessa forma, é importante a realização desse exame em irmãos de diabéticos tipo 1. Alguns estudos⁽¹⁸⁻²⁰⁾ sugerem que o anti-IA2, quando associado ao anti-GAD, seria suficiente para triar parentes de diabéticos tipo 1 com alto risco de desenvolver a doença.

DIAGNÓSTICO PRECOCE

Não é recomendado rastreamento em massa na população em geral⁽⁹⁻¹⁰⁾. Rastreamento seletivo é recomendado para:

- Indivíduos com 45 anos de idade ou mais a cada três a cinco anos, utilizando a glicose plasmática de jejum.
- Sugere-se rastreamento mais freqüente (um a três anos) ou mais precoce (antes dos 45 anos), ou então realizar o rastreamento com TTG com 75 g de glicose quando:
 - a) Há evidência de dois ou mais componentes da

síndrome plurimetabólica (excesso de peso, HDL-c baixo, triglicerídeos elevados, HA e doença cardiovascular);

b) Além da idade ≥ 45 anos, há presença adicional de dois ou mais fatores de risco (Quadro 3);

c) DM gestacional prévio.

• Sugere-se rastreamento anual ou mais freqüente nas seguintes condições:

a) Glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída (anual na suspeita de DM tipo 2 e mais freqüentemente na suspeita do DM tipo 1);

b) Presença de complicações compatíveis com DM;

c) Hipertensão arterial;

d) Doença coronariana.

Segue abaixo um organograma resumindo a conduta para o diagnóstico de diabetes mellitus:

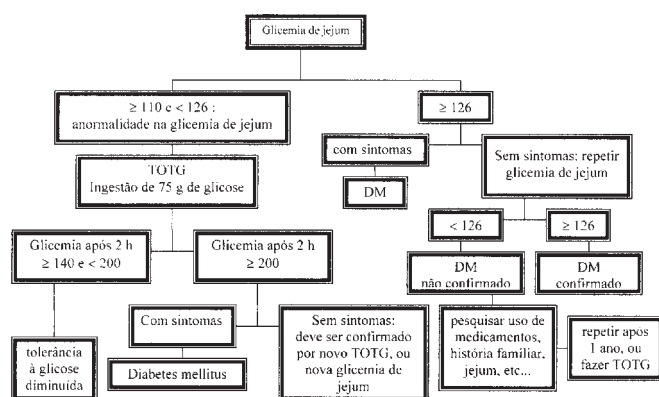


Figura 1: Recomendação de tratamento para o diabetes mellitus

Recomendação de tratamento para o diabetes mellitus

O principal objetivo no tratamento do diabetes tipo 1 é a manutenção da glicemia o mais próximo dos valores considerados normais, a fim de prevenir as complicações tardias, além de evitar a hipoglicemia, relacionada ao tratamento. Apesar do avanço no uso de insulinas disponíveis com o regime de injeções múltiplas, o controle metabólico ainda está longe de ser considerado ótimo. A recente introdução de análogos de insulina de curta ou longa duração parece ser promissora em controlar o metabolismo e a qualidade de vida do paciente. A insulina lispro e a insulina aspart, que são análogos de insulina de curta duração, oferecem um melhor desempenho no controle pós-prandial, enquanto a insulina glargina, o novo análogo de insulina de longa duração, promove um melhor controle durante a noite⁽²¹⁾.

De fato, a combinação teórica de um pico de insulina prandial, com um controle plasmático interprandial e durante a noite, poderia mimetizar o controle de insulina de 24 horas de um indivíduo não diabético⁽²²⁾.

Estudos têm sugerido que o transplante de células das ilhotas de Langerhans apresenta uma promissora técnica de cura para o diabetes tipo 1. Tais estudos reportam que recentemente, com o avanço nas técnicas de transplante, quase 100% dos procedimentos cirúrgicos são bem sucedidos. Porém, esse sucesso ainda é relativo, pois o transplante não é efetivo para todos os casos de diabetes tipo 1, e ainda apresenta alguns problemas como a necessidade de uma terapia crônica com imunossuppressores, e o requerimento de uma grande quantidade de células das ilhotas de Langerhans para a realização do transplante⁽²³⁾.

Recentemente, a aplicação nasal de insulina tem sido considerada como um potencial método para a substituição da atual aplicação subcutânea, devido à rápida absorção de insulina pela mucosa nasal. Porém, a biodisponibilidade relativa de insulina aplicada por essa via é baixa, e requer o uso de substâncias que aumentem a absorção nasal, além de um principal inconveniente de apresentar uma ação muito curta para ser considerada clinicamente útil. Atualmente, a mais promissora alternativa para a administração de insulina é a absorção pulmonar, ou seja, por meio de insulina inalável, que está sendo extensivamente avaliada por novos estudos clínicos⁽²⁴⁾.

Devido ao grande avanço da engenharia genética, surgiram diversas estratégias para a terapia genética do diabetes mellitus. Muitos mecanismos de reposição de insulina pela terapia genética estão sendo aplicados: 1) estimulação de crescimento de células-beta; 2) indução de diferenciação e regeneração das células-beta; 3) engenharia genética para células não-beta produzirem insulina e 4) transplante de células da ilhota, ou células-beta modificadas geneticamente⁽²⁵⁾. Até o presente, porém, essas estratégias são ainda tecnicamente difíceis, e seus efeitos adversos não foram ainda devidamente avaliados.

O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 inclui as seguintes estratégias: educação, modificação do estilo de vida, incluindo a suspensão do fumo (se for o caso), aumento da atividade física e reorganização de hábitos alimentares, e, se necessário, o uso de medicamentos.

Os objetivos de tratamento do diabetes mellitus tipo 2 estão representados na Tabela V ⁽³⁾.

Tabela V: Objetivos de tratamento para o diabetes mellitus tipo 2

Determinações	Valores
Glicose plasmática (mg/dL)*	
Jejum	110
2 horas pós-prandial	140
Hemoglobina glicada (%) * Limite superior do método	
Colesterol (mg/dL)	
Total	< 200
HDL	> 45
LDL	< 100
Triglicerídeos	< 150
Pressão arterial (mmHg)	
Sistólica	< 135
Diastólica	< 80
Índice de massa corporal (kg/m²)	20-25

* Quanto ao controle glicêmico, deve-se procurar atingir valores os mais próximos do normal. Como muitas vezes não é possível, aceita-se, nestes casos, valores de glicose plasmática em jejum até 126 mg/dl, de duas horas pós-prandial até 160 mg/dl e concentrações de glico-hemoglobina até um ponto percentual acima do limite superior do método utilizado. Acima destes valores, é sempre necessário realizar intervenção para melhorar o controle metabólico.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, foram desenvolvidas algumas diretrizes, que visam auxiliar no tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2 (Figura 2).

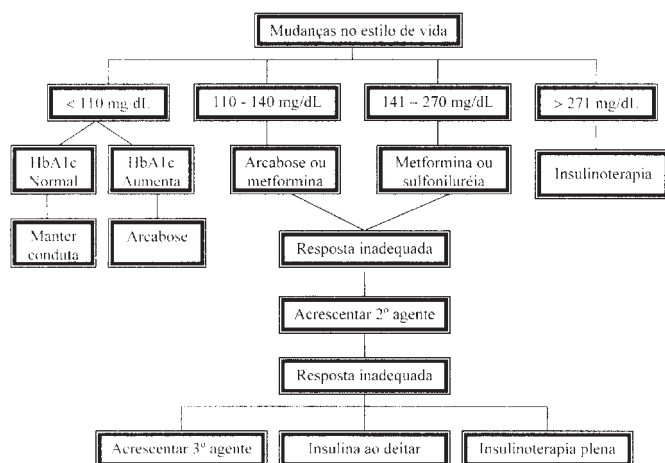


Figura 2: Diretrizes para o tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2

CONCLUSÃO

Muito se evoluiu desde o século passado, em meados da década de 1920, quando dois grandes tipos de diabetes foram descritos. Desde então, essa doença multifatorial foi amplamente estudada e revisada até o aparecimento de normas para a sua classificação, publicadas pelo National Diabetes Data Group em 1979, que classificou a doença levando-se em consideração a farmacologia empregada no tratamento.

Em 1995, as principais organizações e associações relacionadas ao diabetes propuseram uma mudança na antiga classificação, levando em consideração a patologia envolvida, além de classificar os tipos intermediários de diabetes. Segundo a OMS e ADA, não se refere mais o diabetes tipo I como insulino-dependente, e sim como insulino-dependente, devido à destruição crônica auto-imune das células-beta, ou por processos idiopáticos. Da mesma forma, não se refere ao diabetes tipo II como sendo não-insulino-dependente, e sim como insulino-dependente relativo, devido principalmente à resistência a insulina.

Além dessas e de outras mudanças na classificação do diabetes, o comitê indicou ainda novos parâmetros para o diagnóstico do diabetes, levando em consideração vários estudos epidemiológicos, que demonstravam uma falha nos antigos valores considerados como referência.

Com a rápida evolução tecnológica e científica, principalmente na área da saúde, novas diretrizes estão sendo desenvolvidas para um melhor controle do diabetes, assim como novos métodos mais sensíveis e específicos, e de diagnóstico precoce, foram e estão sendo desenvolvidos, a fim de detectar novos casos e melhorar o monitoramento de complicações tardias, relacionadas à doença.

Muito se tem feito, mas ainda há muito a se fazer para melhorar o dia-a-dia de milhões de diabéticos em todo o mundo, o que instiga cada vez mais a ciência a ampliar seus conhecimentos em benefício da humanidade.

BIBLIOGRAFIA

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. **Diabetes** 1979; 28:1039-1057.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 2002; 235 Suppl. 1:S5-S20.
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Disponível em: www.diabetes.org.br/consenso/index.html. Acesso em: 25 de julho de 2002.
4. KAHN, S.E. Beta cell failure: causes and consequences. **Int J Clin Pract Suppl** 2001; (123):13-8.
5. HUNTER S.J.; GARVEY, W.T. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. **Am J Med** 1998; 105(4):331-45.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes mellitus. Disponível em: www.diabetes.org.br/Diabetes/compcron.html. Acesso em: 25 de julho de 2002.
7. ATKINSON, M.A.; MADAREN, N.K. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. **N Engl J Med** 1994; 331:1428-1436.
8. ZIMMET, P.Z.; TUOMI, T.; MACKAY, I.R.; ROWLEY, M.J.; KNOWLES, W.; COHEN, M.; LANG, D.A. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. **Diabet Med** 1994; 11(3):299-303.
9. REAVEN, G.M.; BERNSTEIN, R.; DAVIS, B.; OLESFSKY, J.M. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? **Am J Med** 1976; 60(1):80-8.
10. OLEFSKY, J.M.; KOLTERMAN, O.G.; SCARLETT, J.A. Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus. **Am J Physiol** 1982; 243(1):E15-30.
11. DE FRONZO, R.; DEIBERT, D.; HENDLER, R.; FELIG, P.; SOMAN, V. Insulin sensitivity and insulin binding to monocytes in maturity-onset diabetes. **J Clin Invest** 1979; 63(5):939-46.
12. TURNER, R.C.; HOLMAN, R.R.; MATTHEWS, D.; HOCKADAY, T.D.; PETO, J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. **Metabolism** 1979; 28(11):1086-96.
13. JONES, C.W. Gestational diabetes and its impact on the neonate. **Neonatal Netw** 2001; 20(6):17-23.
14. VERMA, A.; BONEY, C.M.; TUCKER, R.; VOHR, B.R. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87(7):3227-35.
15. REICHEL, A.J.; SPISCHLER, E.R.; BRANCHTEIN, L. et al. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. **Diabetes Care** 1998; 21:1246-1249.
16. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care** 1997; 20:1183.
17. GORUS, F.K.; GOUBERT, P.; SEMAKULA, C.; VABDEWALLW, C.L.; DESCHEPPER, J.; SCHEEN, A. IA-2 autoantibodies in new-onset iddm patients help predict impending diabetes in their siblings. **Diabetologia** 1997; 40(1):95-99.
18. CHRISTIE, M.R.; ROLL, U.; PAYATON, M.A.; HATFELD, E.C.I.; ZIEGLER, A.G. Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. **Diabetes Care** 1997; 20 (6):965-970.
19. ZERBINI, G.; BAZZIGALUPPI, E.; MANGILI, R.; BOSI, E.; BONIFACIO, E. Prevalence of GAD(65) and IA-2 autoantibodies in IDDM patients affected by diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1997; 40 (4) 485.
20. SEISSLER, J.; MORGENTHALER, N.G.; ACHENBACH, P.; LAMPETER, E.F.; GLAVE, D.; PAYTON, M.; et al. Combined screening for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in first degree relatives of patients with IDDM. **Diabetologia** 1996; 39(11):1351-1356.
21. MOHN, A.; DUNGER, D.B.; CHIARELLI, F. The potential role of insulin analogues in the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Nutr Metab** 2001; 14(6):349-57.
22. MONH, A.; DUNGER, D.B.; CHIARELLI, F. The potential role of insulin analogues in the treatment of children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Nutr Metab** 2001; 14(6):349-57.
23. LIU, E.H.; HEROLD, K.C. Transplantation of the islets of Langerhans: new hope for treatment of type 1 diabetes mellitus. **Trends Endocrinol Metab** 2000; 11(9):379-82.
24. HEINEMANN, L.; PFUTZNER, A.; HEISE, T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. **Curr Pharm Des** 2001;7(14):1327-51.
25. YAMAOKA, T. Gene therapy for diabetes mellitus. **Curr Mol Med** 2001; 1(3):325-37.