

FATORES MORFOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM NO DESENVOLVIMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bárbara Andreo dos Santos

Enfermeira Especialista em Fisiologia Humana; Mestranda em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Paraná, Brasil; E-mail: baandreo@hotmail.com

Elaine Rosely Lepri

Doutora em Biologia Celular e Molecular; Docente Adjunto da Universidade Estadual de Maringá – UEM, Paraná, Brasil; E-mail: erlepri@uem.br

RESUMO: O diabetes *mellitus* (DM) é um grupo de desordens metabólicas caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Desta forma, o diabetes *mellitus* do tipo 1 (DM1) é uma doença que resulta da destruição crônica das células beta (células β) pancreáticas, podendo ser desencadeado por mecanismos autoimunes, humorais e fatores ambientais. O DM1 é uma doença autoimune, órgão-específica, que causa a destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina. É caracterizada por alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos, como: retinopatia; nefropatia; neuropatia; doença coronariana; insuficiência arterial periférica, entre outras. Pode-se observar neste estudo, que o DM1 apresenta algumas sequelas principais como: glicose sanguínea aumentada, aumento da utilização de lipídios como fonte de energia e diminuição quantitativa das proteínas do corpo. Uma vez que o nível de insulina está diminuído, a utilização periférica da glicose fica prejudicada e o seu aumento no plasma gera diversos efeitos, como: glicosúria, desidratação, lesões teciduais devido a alterações estruturais dos tecidos provocadas pela hiperglicemia, utilização de lipídios como fonte de energia, o que pode levar à acidose metabólica. O não tratamento ou o tratamento deficiente do DM1 traz complicações graves, podendo causar até a morte. Desta forma, objetivou-se com esta revisão literária descrever alguns dos fatores que influenciam no desenvolvimento do DM1 nos indivíduos embasados na preservação e/ou o aumento da massa de células β , acarretando benefícios no tratamento da mesma.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes *Mellitus* Tipo 1; Células Secretoras de Insulina; Peptídeo C.

MORPHOLOGICAL FACTORS THAT AFFECT THE DEVELOPMENT OF DIABETES *Mellitus* TYPE 1: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders characterized by chronic hyperglycemia caused by secretion faults and insulin activities. Diabetes mellitus I (DM1) is a disease that causes the chronic destruction of pancreatic beta cells and may be triggered by auto-immune and humor mechanisms and by environmental factors. DM1 is an auto-immune disease, specific to a body organ, which causes the destruction of insulin-producing pancreatic beta cells. The disease is characterized by structural changes in several organic systems, such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, coronary diseases, peripheral arterial insufficiency and others. DM1 has several main sequelae such as high blood glucose, increase in the usage of lipids as energy source and decrease in body proteins. When insulin level decreases, the peripheral use of glucose is impaired and its increase in blood causes several effects, such as glycosuria,

dehydration, tissue lesions due to structural changes of tissues caused by hyperglycemia, usage of lipids as energy source and metabolic acidosis. Lack or deficient treatment causes serious complications and even death. Current review of the literature describes some factors that affect the development of DM1 in people with regard to the preservation and increase in the beta cell mass with benefits for the treatment.

KEYWORDS: Diabetes *Mellitus* Type 1; Insulin secreting cells; Peptide C.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é um conjunto de desordens metabólicas caracterizado por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A hiperglicemia crônica está associada a danos e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS et al., 2002).

No Brasil, a prevalência de DM é comparada a de países desenvolvidos, existindo uma semelhança entre homens (7,5%) e mulheres (7,6%). É visível um aumento na prevalência de 2,7% em grupos de pacientes de 30-39 anos para 17,4% no grupo de pacientes de 60-69 anos de idade, sendo que o maior número de casos de DM, é do tipo 2, cerca de 90% de todos os casos de diabetes (GROSS et al., 2002).

A disfunção das células beta (células β) pancreáticas está envolvida com maior relevância no Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1). Desta forma, a maioria dos estudos referentes à preservação e regeneração da massa de células β é desenvolvida nesta forma de diabetes (VOLTARELLI et al., 2009). Por esta razão, esta revisão de literatura estudou somente o DM1.

O DM1 é uma doença que resulta da destruição crônica das células β pancreáticas por mecanismos autoimunes mediados por células, como linfócitos T e macrófagos. Porém, o DM1 também pode ser desencadeado por mecanismos humorais e ambientais (ALVES et al., 2007).

Em relação aos mecanismos humorais, marcadores de autoimunidade, como anticorpos anticélula da ilhota (ICA), anticorpos anti-insulina

(IAA) e anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA) são detectados em cerca de 90% dos pacientes com DM1 (FERNANDES et al., 2005).

Nos pacientes com DM1, o processo de autodestruição se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença. Com isso, dependendo da idade ao diagnóstico, cerca de 70% a 90% da massa de células β , já foi destruída quando relacionadas aos primeiros sintomas de hiperglicemia (VOLTARELLI et al., 2009).

Devido à insulinopenia, os indivíduos com DM1 dependem de aplicações diárias de insulina para o controle dos níveis glicêmicos. Via de regra, quanto maior o número de aplicações ao dia (tratamento intensivo), melhor o controle glicêmico e menor o risco de complicações crônicas. Além disso, a insulinoterapia deve sempre estar acompanhada de modificações do estilo de vida, como atividade física regular e uma alimentação saudável (GROSS et al., 2002).

No Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), durante a fase inicial da doença, ocorre uma hiperinsulinemia compensatória que pode durar meses ou anos. Com a progressão da doença, devido ao mecanismo de disfunção e redução da massa de células β , observa-se uma diminuição na secreção de insulina (SESTERHEIM; SAI TOVITCH; STAUB, 2007).

Além do controle intensivo da glicemia, a preservação e/ou aumento da massa de células β são reconhecidos como alvos importantes no tratamento do DM1. Isto vem associado à redução das complicações crônicas microvasculares na retina, rins e nervos e a menor incidência de eventos hipoglicêmicos (GROSS et al., 2002).

Assim, a manutenção da massa de células β na vida adulta é resultado de um estado de equilíbrio entre proliferação e apoptose. Este processo fisiológico tem como objetivo garantir a homeostase da glicose frente a circunstâncias adversas, como obesidade – que ocorre no DM2 - e estados de resistência à ação de insulina (VOLTARELLI et al.,

2009).

Desta forma, o DM1 tem sido um problema de importância crescente para a saúde pública. Sua incidência e prevalência estão aumentando, alcançando proporções epidêmicas, levando a complicações que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos, acarretando altos custos para seu controle metabólico e tratamento de suas complicações (GROSS et al., 2002).

Assim o objetivo desta revisão literária foi descrever alguns dos fatores que influenciam no desenvolvimento do DM1 nos indivíduos voltados na preservação e/ou aumento da massa de células β , e seus benefícios para tratamentos, pois a exaustão precoce das células β tem como consequência a introdução iminente de insulina para compensar o quadro de diabetes.

1.1 METODOLOGIA

Esta revisão de literatura buscou a qualidade da informação sobre a redução de massa de células β nos pacientes com DM1.

A busca foi feita por meio de palavras encontradas nos títulos e nos resumos dos artigos. Cabe ressaltar que a pesquisa foi realizada com a população total que apresenta redução de massa de células β nos pacientes com DM1.

2 DESENVOLVIMENTO

O DM1 desenvolve-se, com maior frequência, entre crianças e adolescentes. É conhecido como insulino-dependente, pois, devido à produção ineficiente de hormônio, torna-se necessária a injeção de insulina, afinal pode ocorrer a cetoacidose, que causa um aumento de gordura no sangue e o consequente mau funcionamento dos rins. Caso não seja tratada, a cetoacidose pode conduzir ao coma e, podendo levar até à morte (GROSS et al., 2002). A Figura 1 apresenta de forma esquemática

as mudanças metabólicas causadas no organismo do diabético em consequência da diminuição da insulina e aumento do glucagon.

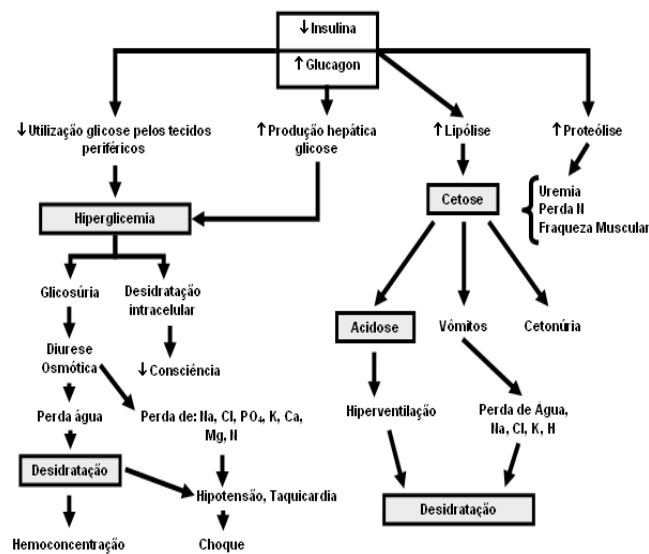


Figura 1 Metabolismo do Diabético (MCLELLAN et al., 2007).

O diagnóstico do DM insulino-dependente geralmente ocorre em crianças, segundo estimativas, 2 a 3 % das crianças com DM1 morrem nos primeiros 10 anos depois do diagnóstico, e 12 a 13% morrem 20 anos depois do diagnóstico devido a complicações, como o excesso de episódios de hipo ou hiperglicemia (SESTERHEIM; SAI TOVITCH; STAUB, 2007).

O DM1 é uma doença autoimune órgão-específica, que causa a destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina, apresentando como característica: níveis elevados de glicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas devido à produção ou ação deficiente da insulina no organismo. É também caracterizada por alterações estruturais em diversos sistemas orgânicos, como: retinopatia; nefropatia; neuropatia; doença coronariana; insuficiência arterial periférica, entre outras (VOLTARELLI et al., 2009).

No período da manifestação da doença, devido à presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina podem estar em menor número ou até mesmo ausentes, podendo gerar atrofia das ilhotas. O aparecimento do DM1 também

pode ocorrer devido à presença de mecanismos autoimunes, humorais e fatores ambientais. Apenas as células produtoras de insulina são atingidas por estarem em maior número tornando as ilhotas atrofiadas (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O DM1 pode ser encarado como um erro de desenvolvimento e/ou manutenção da tolerância aos auto-antígenos das ilhotas de Langerhans. Células como os macrófagos secretam substâncias que são tóxicas às células β pancreáticas. Além disso, os linfócitos T-CD8+ provocam a destruição das células β por citólise, podendo assim, juntamente com os linfócitos T-CD4+, serem considerados atuantes da destruição das células β do pâncreas (SESTERHEIM; SAI TOVITCH; STAUB, 2007).

2.1. ASPECTOS IMUNOPATOLÓGICOS

As doenças autoimunes ocorrem quando há uma falha na tolerância imunológica na qual o tecido é reconhecido como “estranho” e, portanto, leva a uma função perturbada de um ou mais órgãos. As doenças autoimunes podem ser classificadas em dois grupos: as “órgãos-específicas” (DM1, por exemplo) e as “órgãos não-específicas” (como Lupus Eritematoso) (SESTERHEIM; SAI TOVITCH; STAUB, 2007).

O DM1 é uma doença autoimune órgão-específica, que causa a destruição gradual das células β pancreáticas, provocando uma deficiência na produção de insulina levando o paciente a depender de injeções diárias deste hormônio (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Os mecanismos autoimunes são desempenhados por células como linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B e células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas). Estas células apresentadoras de antígenos são as primeiras a se infiltrarem nas ilhotas de Langerhans e provocarem a insulite. Ao mesmo tempo, os linfócitos T CD8+ destroem as células β por citólise porque induzem a apoptose celular (SESTERHEIM; SAI TOVITCH;

STAUB, 2007). Conforme demonstrado na Figura 2, pode-se observar o início do processo de insulite.

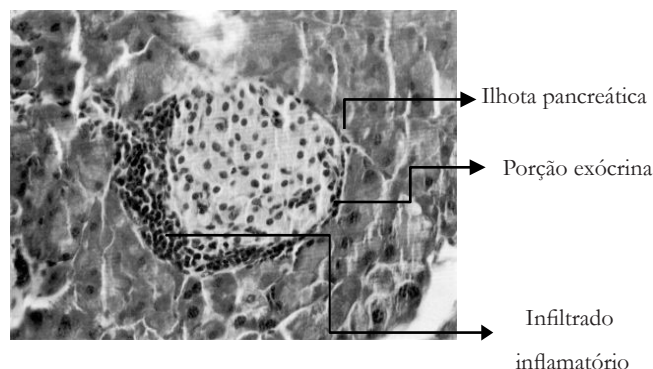


Figura 2 Início do processo de insulite com infiltrado inflamatório mononuclear acometendo uma ilhota pancreática de camundongo NOD.

Este processo inflamatório promoverá a destruição das células β secretoras de insulina. Corte histológico do pâncreas (BALDA; PACHECO-SILVA, 1999).

Os linfócitos são células importantes no controle de infecções por parasitas intracelulares, mutações, apresentação de antígenos, produção de anticorpos, entre outros, podem ser do tipo T e B. Os linfócitos T têm origem na medula óssea e sofrem maturação no Timo, suas funções variam de acordo com a proteína de membrana que apresentam (T CD4+ ou T CD8+). O linfócito T CD4+ (linfócito auxiliar) é um dos principais apresentadores de antígenos, já o linfócito T CD8+ (linfócito citotóxico) tem a função de destruir as células, através de citotoxicidade, ou seja, quando uma célula está infectada ou sofreu algum tipo de mutação, este linfócito induz a apoptose (morte celular programada) ou libera substâncias que rompem a membrana da célula, através do gradiente osmótico (ALVES et al., 2010).

Já os mecanismos humorais são auto-anticorpos específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas. A detecção de auto-anticorpos (detectados em 50% dos diabéticos) é utilizada como marcador da presença de auto-imunidade contra as ilhotas pancreáticas (ALVES et al., 2010).

2.2. MECANISMOS HUMORAIS

A descoberta dos auto-anticorpos anti-ilhotas pancreáticas, reforçou o papel da autoimunidade na fisiopatologia do DM1. Marcadores como o anticorpo anti-ilhota (ICA), anti-insulina (IAA) e ácido glutâmico descarboxilase (GAD-65), estão relacionados com o desenvolvimento do DM1 (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007).

Geralmente, pelo menos um destes marcadores está presente em 85 - 90% dos indivíduos com hiperglicemia de jejum, diagnosticado no início da doença (GROSS et al., 2002). Embora o processo patogênico destes auto-anticorpos não esteja bem caracterizado, a sua dosagem possibilita rastrear indivíduos com risco elevado para o desenvolvimento da doença. Por exemplo, pessoas com ICA possuem risco de até 42% para desenvolver DM1, quando associados à presença de IAA, o risco sobe para 77%, em prazo menor que dez anos (SESTERHEIM; SAITOVITCH; STAUB, 2007).

2.3. INFLUÊNCIA DO MEIO AMBIENTE

Em diferentes estudos pode-se observar que o surgimento do DM1 está relacionado a influências de fatores emocionais, podendo assim, ser de origem psicossomática. Pode-se observar em outro estudo que a relação entre o emocional e o diabetes existe antes mesmo do aparecimento da doença, pois vários autores acreditam que o diabetes é uma doença psicossomática, ou seja, que tem entre os seus fatores desencadeantes, causas emocionais. As causas mais comuns verificadas foram: traumas emocionais, modificações externas violentas, perda dos pais através de morte ou separação, problemas com os pais, com a família e até com relação à escola (MARCELINO; CARVALHO, 2005).

Em outro estudo, foi verificada a possibilidade do estresse psicológico ser um fator de risco para o surgimento do DM1, podendo ocorrer em diferentes períodos ao longo da vida, como por exemplo, eventos negativos ocorridos nos primeiros dois anos

de vida, acontecimentos que causaram dificuldades de adaptação e comportamento infantil problemático, sendo estas, ocorrências comuns dentro do grupo com a doença, podendo ser considerados possíveis fatores de risco no DM1. Os autores destes estudos acreditam que o estresse psicológico pode causar a destruição imunológica das células beta do pâncreas, provocando a deficiência ou falta na produção de insulina (ARAÚJO; FEDALTO, 2001).

Apesar das influências emocionais como responsáveis pela causa do DM1, alguns autores não descartam a possibilidade da etiologia também de origem hereditária. Porém, não se pôde comprovar até então que somente o estresse causa o diabetes, mas, situações determinadas como estressantes na vida podem potencializar seu surgimento, junto a outros fatores como a influência genética e o comportamento alimentar exagerado, que pode levar à obesidade e maior suscetibilidade de desenvolver a doença. Da mesma forma, a influência de situações estressantes no dia a dia de um diabético pode dificultar o controle da doença, portanto, fatores estressantes podem ser responsáveis pelo desencadeamento e agravamento do diabetes (ARAÚJO; FEDALTO, 2001).

2.4. CONSEQUÊNCIA DA PERDA DAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

A secreção endócrina do pâncreas é feita através das ilhotas de Langerhans. Cada ilhota de Langerhans é constituída por diversos tipos de células. Destacam-se as células alfa (células α), que produzem o hormônio glucagon e as células β , que produzem a insulina que atua no metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras. Pode-se observar na Figura 3 uma porção do pâncreas endócrino (ilhotas de Langerhans) (FERNANDES et al., 2005).

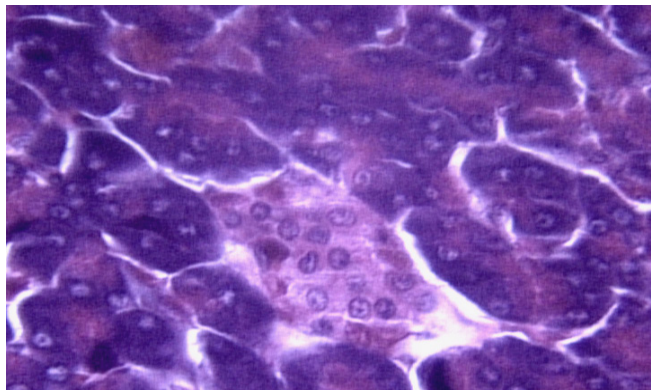


Figura 3 Ilhotas de Langerhans. Porção endócrina do pâncreas formada pelas Ilhotas de Langerhans. Corte Histológico (LEE et al, 1998).

Assim, as células β das ilhotas pancreáticas de Langerhans são a única fonte de produção de insulina. Essas células não só produzem insulina, mas secretam esse hormônio em quantidades apropriadas para manter os níveis de glicose plasmática dentro dos estreitos limites fisiológicos (CARDOSO et al., 2007).

Devido à perda das células β ocorre uma deficiência absoluta da secreção de insulina, que por sua vez, deixa os pacientes suscetíveis à ocorrência de cetoacidose, muitas vezes, sendo a primeira manifestação da doença. O quadro de cetoacidose é a expressão máxima da deficiência de insulina e pode também ocorrer na presença de estresse infeccioso, ou ser decorrente do uso inadequado da insulina (COLLETT-SOLBERG, 2001).

No DM1, o intervalo máximo de tempo após o diagnóstico em que o indivíduo pode permanecer sem usar obrigatoriamente insulina, ou seja, período em que não ocorre cetoacidose, é em geral de 1 a 2 anos. Este dado algumas vezes pode ser útil na classificação da doença desenvolvida no indivíduo, já que assume-se que o paciente que necessita de insulina apenas após 2 anos do diagnóstico de diabetes é em geral do tipo 2 (FRAGOSO et al., 2010).

O DM1 é resultante da destruição autoimune das células produtoras de insulina (células β). O diagnóstico desse tipo de diabetes acontece, em geral, durante a infância e a adolescência (FRAGOSO et

al., 2010). Pode-se observar na Figura 4 as células β , localizadas no pâncreas.

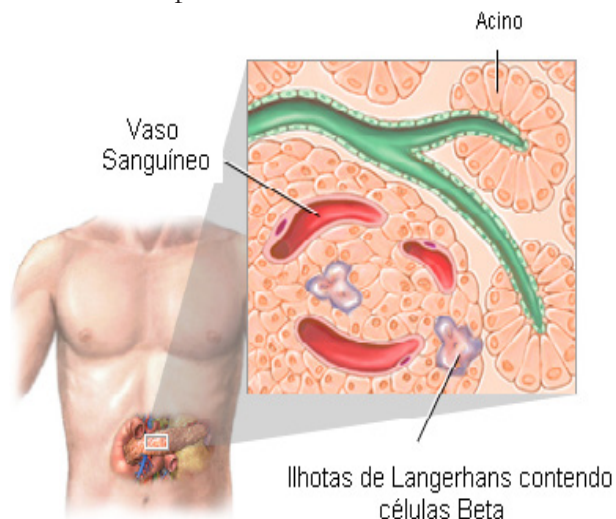


Figura 4 Células produtoras de insulina (EISENBARTH, 2008).

O pico de incidência do DM1 ocorre dos 10 aos 14 anos de idade, havendo uma diminuição progressiva da incidência até os 35 anos, de tal maneira que casos de diabetes tipo 1 após esta idade são pouco frequentes (FRAGOSO et al., 2010).

2.5. PRESERVAÇÃO DAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS

A destruição progressiva das células β pancreáticas causa o DM1, assim, a imunidade celular torna-se o mecanismo preponderante dessa lesão tecidual. Desta forma, o DM1 se caracteriza pela resposta autoimune contra as células β pancreáticas. Sua fase inicial ocorre quando cerca de 2/3 destas células já foram lesadas, isso pode ocorrer durante meses ou até anos, sendo que a hiperglicemia é o indício inicial dessa doença em estágio avançado. O tratamento convencional da doença é realizado através de insulino terapia, porém, a preservação das células β pancreáticas pode evitar a hipoglicemia e complicações vasculares (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

O tratamento convencional do DM1 com a insulina retarda, mas não evita, as complicações

crônicas da doença, e o controle rigoroso e repetido da glicemia ao longo do dia, sendo este, difícil de ser realizado, associa-se a episódios frequentes de hipoglicemia (VOLTARELLI, 2004).

Desta forma, os principais estudos para a preservação das células β focam no controle autoimune e sua capacidade de regeneração. Na busca de uma solução efetiva para essa doença autoimune, pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) em Ribeirão Preto, iniciaram um estudo utilizando transplante de células-tronco em pacientes com DM1 (VOLTARELLI et al., 2009, 2004).

O trabalho foi realizado com indivíduos recém diagnosticados da doença. De acordo com os resultados, a maioria dos indivíduos pesquisados, sem cetoacidose prévia durante o transplante, permaneceu livre de insulina exógena por algum período, porém ao longo do tempo, uma pequena parte destes indivíduos permaneceu transitoriamente sem insulina por 6 a 47 meses, sendo que alguns deles se tornaram insulino-independentes novamente. A outra parte dos indivíduos pesquisados conseguiu ficar continuamente sem o tratamento de insulino-terapia por 1 a 4 anos. O tratamento destes indivíduos deve estar associado a uma alimentação equilibrada e prática de atividades físicas (VOLTARELLI et al., 2009, 2004).

Há outros mecanismos de melhora do DM, além daqueles já supracitados, porém estes foram testados somente em ratos. Um estudo demonstrou que, a longo prazo (tempo maior que 60 dias), o tratamento de ratos, com doses subdiabetogênicas de aloxana, induz à hipoglicemia somente em aproximadamente 25% dos animais estudados (LIMA et al., 2001).

Em outro estudo, utilizando o método imunoistoquímico, foi dividido o pâncreas do rato em áreas onde houve e onde não houve perfusão por aloxana através do clampeamento da artéria mesentérica superior. Esse estudo demonstrou que há duas formas de regeneração das células: proliferação e diferenciação. No segmento onde

houve perfusão por aloxana, observou-se que, a longo prazo, há um aumento no número de células. No segmento onde não houve perfusão por aloxana, as células se regenerariam por proliferação das células pré-existentes. Esse estudo demonstrou que, após um ano de seu início, a tolerância à glicose estava completamente normal com um aumento concomitante do conteúdo de insulina do pâncreas (LIMA et al., 2001).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM1 é uma doença causada pela destruição crônica das células β pancreáticas por mecanismos celulares, através dos linfócitos T CD4+ e T CD8+, linfócitos B e macrófagos, estes por sua vez, provocam a insulite, e ao mesmo tempo, os linfócitos destroem as células β por citólise. O DM1 também pode ser causado por mecanismos humorais e ambientais; os mecanismos humorais são auto-anticorpos específicos para antígenos das ilhotas pancreáticas e a detecção de auto-anticorpos é utilizada como marcador da presença de autoimunidade contra as ilhotas pancreáticas. Outra forma de desenvolvimento do DM1 é por influência de fatores emocionais, que podem ser de origem psicossomática.

Pode-se destacar neste estudo, algumas das problemáticas que o DM1 desenvolve no indivíduo, sendo elas, glicose sanguínea aumentada e aumento da utilização de lipídios como fonte de energia, que pode causar acidose metabólica e diminuição quantitativa das proteínas do corpo. Vale ainda salientar que com o nível de insulina diminuído, ocorre um aumento de glicose no sangue, gerando diversos efeitos negativos, como: glicosúria, desidratação, hipotensão, taquicardia, entre outros.

O tratamento deficiente do DM1 traz algumas complicações, como: retinopatia, complicações vasculares, neuropatia diabética, nefropatia diabética, entre outros. Uma das formas de se evitar estas complicações é através de múltiplas aplicações diárias

de insulina para o controle dos níveis glicêmicos, diminuindo assim o risco de complicações crônicas. Contudo, é de suma importância a conscientização dos indivíduos com DM1 quanto às modificações do estilo de vida, como atividade física regular e uma alimentação saudável.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C. et al. Controvérsias na associação entre diabetes mellitus tipo 1 e asma. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 930-937, 2007.
- ALVES, D. B. et al. Linfócitos CD4, CD8 e células NK no estroma da cérvix uterina de mulheres infectadas pelo papilomavírus humano. **Rev Soc Bras Med Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 4, p. 425-429, 2010.
- ARAÚJO, A. C.; FEDALTO, A. L. T. **Aspectos psicológicos do paciente diabético**. 2001. 84f. Pós Graduação (Monografia) - Universidade Tuiuti do Paraná, Departamento de Faculdade de Psicologia, Curso de Psicologia, Curitiba, 2001.
- ATLAS Histologia Veterinária. **Glândulas anexas ao tubo digestivo**. Histologia Veterinária UFF. Departamento de Morfologia. Instituto Biomédico Labec – Laboratório de Biomorfologia Extracelular e celular. Universidade Federal Fluminense, 1998.
- BALDA, C. A; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Rev Assoc Med Bras.**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 175-180, 1999.
- CARDOSO, D. E. et al. Avaliação morfológica e dos mecanismos de mobilização de Ca²⁺ pela glicose e acetilcolina em células pancreáticas humanas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 431-436, 2007.
- COLLETT-SOLBERG, P. F. Cetoacidose diabética em crianças: revisão da fisiopatologia e tratamento com o uso do “método de duas soluções salinas.” **J Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 1, p. 9-16, 2001.
- FRAGOSO, L. V. C. et al. Vivências cotidianas de adolescentes com diabetes mellitus tipo 1. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 19, n. 3, p. 443-451, 2010.
- FERNANDES, A. P. M. et al. Fatores imunogenéticos associados ao diabetes mellitus do tipo 1. **Rev Latino-Am Enferm.**, Ribeirão Preto, v. 13, n.5, p. 743-749, 2005.
- GROSS, J. L. et al. Diabetes Melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.
- LIMA, M. A. et al. Análise quantitativa das células das ilhotas pancreáticas em ratos sob efeito de aloxana. **Revista de Medicina Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 34, n. 3, p. 308-314, 2001.
- MARCELINO, D. B.; CARVALHO, M. D. B. Reflexões sobre o diabetes tipo 1 e sua relação com o emocional. **Psicologia: Reflexão e Crítica.**, v. 18, n. 1, p. 72-77, 2005.
- MCLELLAN, K. C. P. et al. Diabetes Mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Rev Nutr.**, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, 2007.
- SESTERHEIM, P.; SAI TOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes Mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogénia auto-imune. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 212-217, 2007.
- SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008.
- VOLTARELLI, J. C. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabetes melito do tipo I. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 1, p. 43-45, jan./mar. 2004.
- VOLTARELLI, J. C. et al. Terapia celular no diabetes mellitus. **Rev Bras Hematol Hemoter.**, v. 31, supl. 1, p. 149-156, 2009.

Recebido em: 24 maio 2012

Aceito em: 12 julho 2012