

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
PEDIATRIA

Preservação da Reserva Pancreática na Diabetes Tipo I

Inês Filipe Faria e Sousa

M

2025



Artigo de Revisão Bibliográfica

Preservação da Reserva Pancreática na Diabetes Tipo 1

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar — Universidade do Porto.

Estudante: Inês Filipe Faria e Sousa.

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar — Universidade do Porto. UP201905724. up201905724@edu.icbas.up.pt

Orientadora: Dr.ª Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira.

Assistente Graduada de Pediatria, Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Materno Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António.

Colaboradora Externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar — Universidade do Porto.

Coorientadora: Prof.ª Doutora Teresa Maria Pereira Padrão Temudo.

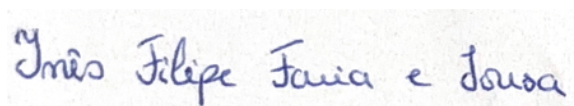
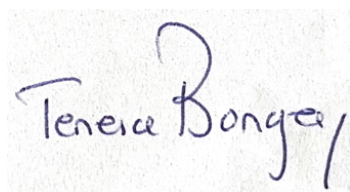
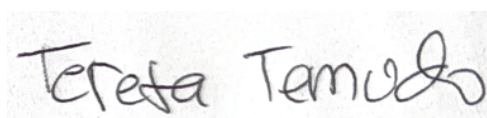
Assistente Graduada Sénior de Pediatria, Diretora do Serviço de Neuropediatria, Centro Materno Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António.

Professora Catedrática Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar — Universidade do Porto.

Declaração de Integridade Científica

Eu, Inês Filipe Faria e Sousa, com o número mecanográfico 201905724, declaro sob compromisso de honra, ter atuado com integridade na elaboração da presente dissertação. Confirmo que não recorri à prática de plágio.

Porto, junho de 2025

Assinatura da Estudante:Handwritten signature of Inês Filipe Faria e Sousa in blue ink.**Assinatura da Orientadora:**Handwritten signature of Tereza Borge in blue ink.**Assinatura da Coorientadora:**Handwritten signature of Tereza Temudo in blue ink.

Agradecimentos

À Dr.^a Teresa Borges, expesso o meu profundo reconhecimento pela sua orientação rigorosa, apoio constante e inestimável dedicação, ao longo do desenvolvimento desta dissertação. A sua experiência, disponibilidade e incentivo foram fundamentais para a concretização deste trabalho e contribuíram para o meu crescimento académico e científico.

Manifesto, igualmente, a minha sincera gratidão à Prof.^a Doutora Teresa Temudo, pela prontidão demonstrada para coorientar esta dissertação.

Resumo

Introdução: A diabetes tipo 1 (DT1) é uma doença crónica de origem autoimune, caracterizada pela destruição progressiva das células β pancreáticas, levando à hiperglicemia e dependência de insulina exógena. Apesar da insulinoterapia ser essencial, não interfere no curso do processo autoimune subjacente, pelo que preservar a função pancreática residual pode melhorar o controlo metabólico, reduzir complicações e otimizar a qualidade de vida dos doentes.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica visa identificar e analisar as abordagens terapêuticas mais promissoras na preservação da função das células β em indivíduos com DT1 em fase pré-clínica ou clínica de início recente (até 100 dias), focando-se na eficácia e evolução de estratégias imunológicas, celulares e de proteção direta às células β .

Métodos: Foram incluídos artigos científicos em inglês, publicados sem restrição temporal, obtidos nas bases de dados *PubMed*, *SCOPUS* e *Web of Science*. Foram selecionados ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas. Complementarmente, recorreu-se às plataformas *UpToDate* e *ClinicalTrials.gov*.

Discussão: As terapêuticas dirigidas a citocinas e a linfócitos demonstraram potencial para preservar, ainda que temporariamente, a secreção de peptídeo-C. Algumas terapias celulares evidenciaram efeitos imunomoduladores. Estratégias complementares mostraram-se úteis na proteção direta às células β . Contudo, muitos tratamentos têm benefícios limitados no tempo, provocam efeitos adversos e apresentam variabilidade significativa de resposta interindividual.

Conclusão: Apesar dos avanços promissores, nenhuma terapia mostrou alterar de forma sustentada o curso da DT1. O futuro poderá residir em estratégias terapêuticas combinadas e personalizadas, ajustadas ao perfil imunológico e genético de cada indivíduo. Ensaios clínicos com metodologias rigorosas, amostras significativas e de longa duração são fundamentais para redefinir o paradigma terapêutico da DT1.

Palavras-chave: diabetes tipo 1, tratamento, preservação das células β , peptídeo-C.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease characterized by the progressive destruction of pancreatic β -cells, leading to hyperglycemia and dependence on exogenous insulin. Although insulin therapy is essential, it does not alter the underlying autoimmune process. Therefore, preserving residual pancreatic function may improve metabolic control, reduce complications, and optimize patients' quality of life.

Objectives: This literature review aims to identify and analyze the most promising therapeutic approaches for preserving β -cell function in individuals with preclinical or recent-onset clinical T1D (within 100 days), focusing on the efficacy and evolution of immunological, cellular, and direct β -cell support strategies.

Methods: Scientific articles in English, published without time restrictions, were retrieved from *PubMed*, *SCOPUS* and *Web of Science* databases. Clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines were selected. Additionally, the *UpToDate* and *ClinicalTrials.gov* platforms were consulted.

Discussion: Cytokine- and lymphocyte-directed therapies have shown potential in preserving, albeit temporarily, C-peptide secretion. Some cellular therapies demonstrated immunomodulatory effects. Complementary strategies proved useful in directly protecting β -cells. However, many treatments have limited benefits over time, may cause adverse effects, and exhibit significant interindividual variability in response.

Conclusion: Despite promising advances, no therapy has shown sustained changes in the course of T1D. Future success may lie in combined and personalized therapeutic strategies tailored to each individual's immunological and genetic profile. Clinical trials with rigorous methodologies, significant sample sizes, and long-term follow-up are essential to redefine the therapeutic paradigm of T1D.

Keywords: type 1 diabetes, treatment, β -cell preservation, C-peptide.

Lista de abreviaturas

AAC	Auto-Anticorpos
AAG	Auto-Antigénios
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
APCs	Células Apresentadoras de Antigénios
ATG	Globulina Anti-Timocítica
AUC	Área Sob a Curva
CAD	Cetoacidose Diabética
CTLA-4	Proteína 4 Associada a Linfócitos T Citotóxicos
DFMO	α -Difluorometilornitina
DT1	Diabetes tipo 1
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-CSF	Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos
GADA	Anti-Descarboxilase do Ácido Glutâmico
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon Tipo 1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HLA	Antigénio Leucocitário Humano
HSCs	Células Estaminais Hematopoiéticas
IA-2	Anti-Tirosina-Fosfatase
IAA	Anti-Insulina
ICA	Anti-Células das Ilhotas Pancreáticas
IFN	Interferão
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IL-2RA	Cadeia α do Recetor de Interleucina-2
JAK	<i>Janus kinase</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Principal
MMTT	Teste de Tolerância com Refeição Mista
MSCs	Células Estaminais Mesenquimatosas
MUI	Milhões de Unidades Internacionais
NK	Células <i>Natural Killer</i>
Peptídeo-C	Peptídeo de Conexão

PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
PTPN22	Proteína Tirosina-Fosfatase Não Recetor Tipo 22
RE	Retículo Endoplasmático
RNA	Ácido Ribonucleico
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição
Teff	Células T Efetoras
Th	Células T Auxiliares
Tm	Células T de Memória
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	Células T Reguladoras
TUDCA	Ácido Tauroursodesoxicólico
TXNIP	Proteína de Interação com a Tiorredoxina
VNTR	Número Variável de Repetições em <i>Tandem</i>
ZnT8A	Anti-Transportador do Zinco 8

Índice

AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	II
ABSTRACT.....	III
LISTA DE ABREVIATURAS.....	IV
INTRODUÇÃO	1
DEFINIÇÃO	1
EPIDEMIOLOGIA.....	1
PATOGENESE	1
<i>Fatores genéticos</i>	<i>1</i>
<i>Fatores ambientais.....</i>	<i>2</i>
<i>Imunidade inata</i>	<i>2</i>
<i>Imunidade adaptativa.....</i>	<i>3</i>
Células T	3
Células B e Auto-anticorpos	3
<i>Falhas na Regulação pelas Células T reguladoras.....</i>	<i>3</i>
INSULINA E PEPTÍDEO-C	4
ESTÁDIOS DA DOENÇA	4
RASTREIO	5
PARADIGMA TERAPÊUTICO DA DIABETES TIPO 1.....	6
OBJETIVOS.....	7
MÉTODOS.....	8
DISCUSSÃO	9
TERAPIAS DIRIGIDAS A CITOCINAS	9
<i>Terapias anti-TNF-α.....</i>	<i>9</i>
<i>Terapia com IL-2.....</i>	<i>10</i>
<i>Terapias anti-IL-12, anti-IL-23 e anti-IL-17</i>	<i>10</i>
<i>Inibição da via da Janus kinase / transdutor de sinal e ativador da transcrição.....</i>	<i>11</i>
TERAPIAS DIRIGIDAS A LINFÓCITOS	12
<i>Anticorpos anti-CD3</i>	<i>12</i>
<i>Abatacept.....</i>	<i>13</i>
<i>Alefacept</i>	<i>14</i>
<i>Globulina anti-timocítica.....</i>	<i>15</i>
<i>Rituximab</i>	<i>16</i>
TERAPIAS CELULARES	16
<i>Treg autólogas</i>	<i>16</i>
<i>Células estaminais.....</i>	<i>17</i>
PROTEÇÃO DE CÉLULAS B PANCREÁTICAS	18
<i>Verapamil.....</i>	<i>18</i>
<i>Inibidores da tirosina-cinase</i>	<i>19</i>
<i>Liraglutido</i>	<i>19</i>
<i>α-difluorometilornitina.....</i>	<i>20</i>
<i>Ácido tauroursodesoxicólico.....</i>	<i>20</i>
TERAPIA ANTIGÊNICA COM INSULINA	21
META-ANÁLISE	21
TERAPIAS QUE NÃO DEMONSTRARAM BENEFÍCIO NA DT1 EM FASE PRÉ-CLÍNICA OU CLÍNICA DE INÍCIO RECENTE	22
CONCLUSÃO	23
BIBLIOGRAFIA.....	24

Introdução

Definição

A DT1 é uma doença autoimune caracterizada pelo déficit parcial ou, na maioria dos casos, absoluto de insulina, decorrente da destruição progressiva das células β pancreáticas. Este processo leva a hiperglicemia, pelo que, conseqüentemente, os indivíduos com DT1 necessitam de recorrer à administração de insulina exógena para assegurar o equilíbrio metabólico.⁽¹⁻³⁾

Epidemiologia

A DT1, uma das patologias crônicas mais comuns na infância, é a forma mais prevalente de diabetes em idade pediátrica, representando mais de 90% dos casos diagnosticados nos países ocidentais. A sua incidência tem vindo a aumentar de forma consistente, estimando-se um crescimento anual de até 4% entre a população pediátrica.⁽³⁾ Em 2021, a DT1 afetava aproximadamente 8,4 milhões de pessoas em todo o mundo. Prevê-se que este número poderá ultrapassar os 17 milhões até 2040, o que representa um incremento superior a 100%.⁽⁴⁾

Existe um pico de incidência entre os 10 e os 14 anos de idade e, apesar de, na infância, a distribuição ser semelhante entre sexos, observa-se um predomínio masculino nos casos diagnosticados após os 15 anos.⁽³⁾

Patogénese

A etiologia da DT1 é considerada multifatorial, já que resulta da interação entre predisposição genética, fatores ambientais, sistema imunitário e células β .⁽³⁾

Fatores genéticos

Na população geral, o risco estimado de desenvolver DT1 é reduzido, situando-se em cerca de 0,4%.⁽³⁾ Todavia, esse risco é aproximadamente 15 vezes superior em familiares de primeiro grau dos pacientes com esta patologia.⁽⁵⁾ No caso de irmãos e gémeos dizigóticos, a probabilidade encontra-se entre 6% e 7%, enquanto filhos de mães e pais com DT1 apresentam riscos entre 1,3% e 4%, e entre 6% e 9%, respetivamente. Entre gémeos monozigóticos, a taxa de concordância excede os 70%.⁽³⁾

A suscetibilidade genética para DT1 é poligénica⁽³⁾, sendo que 40% a 50% é atribuída ao sistema antigénio leucocitário humano (HLA), particularmente aos haplótipos DR3-DQ2 e DR4-DQ8.⁽¹⁾ Estes genes codificam moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II, influenciando a apresentação de auto-antígenos (AAG) e, consecutivamente, a propensão à autoimunidade. Ainda assim, a combinação alélica de risco mais elevado surge em menos de 5%

dos europeus, pelo que a associação a variantes HLA de risco moderado, como os *loci* HLA-DPB1 e HLA-DPA1, é mais comum.^(1, 3)

Adicionalmente, o risco genético pode ser atribuído a mais de 60 *loci* não-HLA. Entre estes, o número variável de repetições em *tandem* (VNTR) a montante do gene da pró-insulina apresenta a maior contribuição genética. Outros genes, incluindo o da proteína tirosina-fosfatase não recetor tipo 22 (PTPN22), da proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e da cadeia α do recetor de interleucina-2 (IL-2RA), são essenciais na prevenção da autoimunidade.^(1, 3)

Fatores ambientais

Menos de 10% dos portadores dos HLA de alto risco desenvolvem DT1, pelo que a exposição a fatores ambientais parece potenciar a destruição das células β . Assim, a sua identificação poderá auxiliar na prevenção desta patologia.⁽³⁾

Fatores perinatais — idade materna superior a 25 anos, pré-eclâmpsia, doença respiratória neonatal, icterícia decorrente de incompatibilidade do grupo sanguíneo⁽⁶⁾ e parto por cesariana⁽⁷⁾ —, fatores dietéticos — exposição precoce e tardia aos cereais, introdução precoce de produtos lácteos, elevado consumo de leite de vaca durante a infância, défice de vitamina D e de ácidos gordos ómega-3 e concentração elevada de nitratos na água⁽⁶⁾ —, infeções virais — rubéola e enterovírus, como o Coxsackie B⁽⁶⁾ — e a disbiose da microbiota intestinal foram identificados como possíveis gatilhos.⁽⁷⁾

Imunidade inata

Apesar do estímulo inicial que desencadeia a DT1 permanecer indefinido, reconhece-se que as células do sistema imune inato — células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células *natural killer* (NK) —, desempenham um papel crucial nas fases precoces da doença.^(1, 8) A ativação da resposta inata contribui para a lesão das células β por via do *stress* oxidativo, disfunção do retículo endoplasmático (RE), fagocitose e libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o interferão (IFN)- α .⁽⁹⁾ Este último promove a apresentação de AAG pelas células das ilhotas, facilitando a sua deteção por linfócitos T citotóxicos. Paralelamente, atua em sinergia com a interleucina (IL)-1 β na indução da apoptose das células β e no recrutamento de células T e NK.^(1, 10)

Dada a secreção de fator de necrose tumoral (TNF) e de IL-1 β , os macrófagos infiltrados nas ilhotas contribuem para a produção de IL-6 e espécies reativas de oxigénio, que exacerbam e perpetuam a destruição β celular.^(1, 10)

Já as células dendríticas atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs), secretam IL-12 e ativam células T auto-reativas.^(1, 8)

Imunidade adaptativa

A ativação da imunidade adaptativa advém da resposta inata, a qual desempenha um papel crucial no recrutamento de linfócitos T e B auto-reativos para o pâncreas. Esta interação celular culmina na destruição das células β e na produção de auto-anticorpos (AAC).⁽⁹⁾

Células T

A evidência atual aponta para uma função predominante dos linfócitos T na patogênese da DT1. As células T CD4⁺ e T CD8⁺ são recrutadas simultaneamente para as ilhotas, induzindo insulite.^(1, 10)

A libertação de fragmentos peptídicos de insulina pelas células β pode ativar células T CD4⁺ auto-reativas, mesmo que distantes do pâncreas.⁽¹⁾ Estas células contribuem para a destruição das células β pancreáticas, através da produção de IFN- γ e TNF- α ⁽¹⁰⁾ — aumentam a expressão de moléculas HLA de classe I e II nas células β , facilitando o reconhecimento de AAG pelas células T.⁽¹⁾ Ademais, promovem a estimulação de macrófagos, amplificação de células dendríticas promotoras de respostas T CD8⁺ e ativação de células B.⁽¹⁰⁾ Inicialmente, considerava-se que o perfil dominante das células T CD4⁺ associadas à DT1 era do fenótipo células T auxiliares (Th) 1. Contudo, investigações posteriores sugeriram também um envolvimento patogénico Th17.⁽¹⁾

Por sua vez, as células T CD8⁺ específicas para AAG das ilhotas encontram-se em densidade aumentada no pâncreas de indivíduos com DT1 e são capazes de induzir a morte das células β .⁽¹⁾

Células B e Auto-anticorpos

As células B são essenciais na patogênese da DT1, sobretudo pela sua função como APCs e como produtoras de AAC. Mesmo que estes não sejam considerados diretamente patogénicos e pareçam ser um epifenómeno secundário à destruição das células β ^(1, 8, 10), podem evidenciar a atividade autoimune e ser detetados anos antes da doença clínica.⁽⁹⁾

Entre os principais AAC associados à DT1 distinguem-se os anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GADA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina-fosfatase (IA-2), anti-transportador do zinco 8 (ZnT8A) e anti-células das ilhotas pancreáticas (ICA).⁽⁹⁾ Estes AAC encontram-se presentes em mais de 90% das crianças que desenvolvem DT1 até à puberdade, antes dos 5 anos de idade.⁽¹¹⁾

Falhas na Regulação pelas Células T reguladoras

As células T reguladoras (Treg) favorecem a manutenção da tolerância imunológica, limitando a ativação de células T citotóxicas e respostas inflamatórias excessivas. Todavia, na DT1, a sua atividade está reduzida⁽⁹⁾, o que compromete a sua capacidade supressora e facilita a resposta autoimune contra as células β .⁽¹⁾

Adicionalmente, as citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23 parecem promover alterações funcionais das Treg, incluindo a produção aberrante de IFN- γ por parte destas células, que originalmente têm função imunossupressora.⁽¹⁾

Insulina e Peptídeo-C

A síntese de insulina dá-se nas células β das ilhotas pancreáticas e inicia-se com a tradução do ácido ribonucleico (RNA) mensageiro em pré-pró-insulina — polipeptídeo composto pelo peptídeo sinal, pela cadeia B, pelo peptídeo de conexão (peptídeo-C) e pela cadeia A. No RE, ocorre a clivagem do peptídeo sinal, originando a pró-insulina.⁽¹²⁾ Esta é posteriormente processada em insulina e peptídeo-C, que são secretados na corrente sanguínea em proporção equimolar.⁽¹³⁾

O peptídeo-C, devido à sua maior estabilidade plasmática, à taxa de degradação mais lenta e à eliminação menos variável em relação à insulina, revela-se um biomarcador mais fiável da função secretora das células β do que a medição direta da insulina.⁽¹³⁾ Isto faz com que este tenha vindo a ser amplamente utilizado em ensaios clínicos de terapias modificadoras da DT1.⁽¹⁴⁾

Aquando do diagnóstico, a função residual de produção de insulina endógena varia significativamente entre indivíduos. A reserva pancreática tem sido associada a um melhor controlo metabólico, menor risco de complicações agudas e crónicas e a maior resposta a terapêuticas que visam preservar ou restaurar a função β . Assim, identificar fatores clínicos e laboratoriais que influenciam os níveis de peptídeo-C pode ser profícuo. A literatura sugere uma correlação positiva com a idade, o z-score do índice de massa corporal e os níveis séricos de bicarbonato. Inversamente, níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), a presença de cetoacidose diabética (CAD), positividade para IA-2 e o sexo feminino na adolescência associam-se a níveis inferiores de peptídeo-C.^(13, 15)

Estádios da doença

Habitualmente, o diagnóstico de DT1 é estabelecido com base em manifestações clínicas de hiperglicemia. Porém, estas apenas se tornam evidentes após a destruição de cerca de 80% das células β .⁽⁹⁾ Reconhecendo que a DT1 se desenvolve de forma contínua, é possível identificar a cascata de eventos — desde a predisposição genética até à ativação autoimune e destruição celular — previamente à instalação de sintomas, através da medição de AAC relacionados com a patologia.^(1, 3, 16)

Indivíduos com pelo menos 2 AAC positivos desenvolvem, de forma praticamente inevitável, DT1 clínica. Com base nesta progressão previsível, a DT1 pode ser classificada em estádios, com duração variável de meses a anos.^(1, 3, 16)

No estágio 1, os indivíduos estão assintomáticos e têm tolerância normal à glicose, mas já demonstram autoimunidade e secreção de insulina discretamente reduzida. No estágio 2, ainda em fase pré-clínica, observa-se disglucemia — alterações na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) —, que reflete o declínio funcional das células β . O estágio 3 corresponde ao início da doença clínica da DT1 e é definido segundo os critérios diagnósticos da *American Diabetes Association* (ADA). Apesar de não integrar formalmente esta classificação, propõe-se um estágio 4 para designar a doença clínica de longa duração.^(1, 3-5, 16, 17) Os familiares em primeiro grau de indivíduos com DT1, quando ainda sem AAC, podem ser considerados em pré-estádio 1, apresentando apenas suscetibilidade genética.⁽¹⁶⁾

A progressão da reatividade aos AAC parece variar conforme a idade, o sexo e o haplótipo HLA-DR.^(1, 7) Nos indivíduos geneticamente predispostos, os IAA tendem a surgir nos primeiros 2 anos de vida e os GADA entre os 4 e os 5 anos.^(1, 10)

Este conhecimento permite a implementação de estratégias preventivas adaptadas ao estágio da doença. A prevenção primária, dirigida ao pré-estádio 1, visa evitar o desenvolvimento da autoimunidade. Já a prevenção secundária, aplicável aos estádios 1 e 2, procura atrasar a progressão para a fase clínica da doença. Por sua vez, a prevenção terciária, desenvolvida no estágio 3, centra-se na preservação da função residual das células β , com o objetivo de prevenir complicações e otimizar o controlo metabólico.⁽¹⁶⁾

Rastreio

Os programas de rastreio de AAC associados à DT1 permitem acompanhar a evolução da patologia, desde as fases assintomáticas até ao aparecimento da clínica.⁽⁴⁾ Esta estratégia possibilita identificar indivíduos em risco ou em estádios iniciais, dando a oportunidade de implementar terapêuticas com potencial para modificar o curso da doença, bem como de recrutar participantes para ensaios clínicos dirigidos a fases pré-clínicas. Adicionalmente, o conhecimento antecipado do diagnóstico pode facilitar a adaptação psicológica e prática das crianças e respetivas famílias à necessidade de insulino-terapia e contribuir para a redução de episódios de CAD, complicações e mortalidade associada à DT1.⁽⁵⁾

Tanto o *TrialNet* como o *INNODIA* constituem iniciativas de referência na investigação translacional da DT1, com especial enfoque na deteção precoce e prevenção da doença. Ambos implementaram programas de rastreio dirigidos a familiares de indivíduos com DT1, com o objetivo de identificar candidatos elegíveis para investigação clínica. O *TrialNet* procede primariamente à análise de GADA e IAA, alargando o rastreio a ZnT8A, IA-2 e ICA perante positividade inicial.⁽¹⁸⁾ Já o consórcio europeu *INNODIA* pesquisa 4 AAC, nomeadamente IAA, GADA, IA-2 e ZnT8A.⁽¹¹⁾ Estima-

se que cerca de 5% dos indivíduos rastreados apresentarão positividade para pelo menos 2 destes AAC.⁽¹⁶⁾

A progressão da DT1 é heterogênea, sendo influenciada por fatores como a idade, o número de AAC positivos e o grau de tolerância à glicose.⁽¹⁹⁾

Embora os atuais programas de rastreio priorizem a detecção de AAC nos familiares de indivíduos com DT1, é importante reconhecer que aproximadamente 90% dos novos diagnósticos clínicos não têm antecedentes familiares conhecidos. Este dado revela a necessidade de ponderar aplicar, no futuro, o rastreio à população em geral.⁽⁴⁾

Paradigma terapêutico da diabetes tipo 1

Apesar de, ainda hoje, o tratamento padrão da DT1 assentar na associação de monitorização glicêmica, insulinoterapia e modificações do estilo de vida, este não interfere com o processo autoimune subjacente. Mesmo com as tecnologias recentes — como os análogos de insulina com perfis mais fisiológicos, sistemas de monitorização contínua da glicose e métodos automatizados de administração de insulina —, a maioria dos indivíduos não alcança de forma sustentada os alvos glicêmicos recomendados, comprometendo a redução de complicações.⁽²⁰⁾

O controlo glicémico e a prevenção de complicações relacionam-se com uma maior função residual das células β , pelo que se tem procurado terapêuticas que a possam preservar. Como estas terapias parecem modificar a história natural da DT1 e contribuir para a melhoria da saúde dos indivíduos, têm sido foco de numerosos ensaios clínicos e começaram a integrar-se progressivamente na prática clínica.⁽²⁰⁾

Geralmente, os ensaios clínicos seguem critérios homogêneos de inclusão e avaliação: incluem 60 a 80 participantes, entre os 6 e os 45 anos de idade, com DT1 diagnosticada há menos de 100 dias, AAC positivos e pico de resposta de peptídeo-C superior a 0,2 pmol/mL, medido durante um teste de tolerância com refeição mista (MMTT)⁽²¹⁾ — o qual é considerado o *gold standard* para avaliar a secreção residual de insulina. Este teste permite calcular a área sob a curva (AUC) do peptídeo-C⁽²²⁾, sendo o *outcome* primário mais comumente utilizado.⁽²¹⁾

Objetivos

A presente revisão bibliográfica pretende descrever e analisar as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis que visam a preservação da reserva pancreática em indivíduos com DT1 em fase pré-clínica ou clínica de início recente (até 100 dias).

Serão revistas as principais estratégias terapêuticas propostas na literatura, com especial enfoque na sua evolução ao longo dos últimos anos, na eficácia demonstrada e no perfil de segurança associado. Pretende-se, igualmente, discutir aspetos críticos como a duração ideal dos tratamentos e os efeitos adversos identificados.

Realizar-se-á ainda a inclusão de ensaios clínicos em curso ou em fase de recrutamento, considerados promissores no âmbito da preservação da reserva pancreática nos estádios precoces da DT1.

Métodos

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foram selecionados artigos científicos — abrangendo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises — publicados em língua inglesa e indexados nas bases de dados *PubMed*, *SCOPUS* e *Web of Science*. A pesquisa incidiu sobre a preservação da reserva pancreática na DT1 em fase pré-clínica ou clínica de início recente, tendo sido exclusivamente dirigida a estudos realizados em seres humanos. Não foram aplicadas restrições quanto ao ano de publicação.

A pesquisa bibliográfica decorreu entre dezembro de 2024 e abril de 2025, recorrendo a termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) — "Diabetes Mellitus, Type 1", "Insulin-Secreting Cells", "beta-cell function", "C-Peptide", "Preservation", "Therapy", "Treatment", "Intervention", "recent-onset", "new-onset", "newly diagnosed", "preclinical", "pre-symptomatic", "high-risk individuals" e "at-risk". Utilizou-se a fórmula de pesquisa seguinte: ("Diabetes Mellitus, Type 1"[MeSH] OR "Type 1 Diabetes" OR "T1D") AND ("Insulin-Secreting Cells"[MeSH] OR "beta-cell function" OR "C-Peptide") AND ("Preservation" OR "Therapy" OR "Treatment" OR "Intervention") AND ("recent-onset" OR "new-onset" OR "newly diagnosed" OR "preclinical" OR "pre-symptomatic" OR "high-risk individuals" OR "at-risk"). Esta pesquisa inicial originou um total de 426 resultados.

Durante a triagem inicial, foram excluídos artigos duplicados (n = 104) e com acesso restrito (n = 51). A seleção para leitura integral baseou-se na análise do título e resumo (n = 72). Desses, 70 correspondem a ensaios clínicos, 1 a uma revisão sistemática e 1 a uma meta-análise.

Foram ainda integradas publicações presentes nas referências dos artigos da pesquisa primária (n = 8). Complementarmente, consultaram-se diretrizes clínicas (n = 7) e ensaios clínicos na plataforma *ClinicalTrials.gov* (n = 11).

Para a contextualização da epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da DT1, bem como para a compreensão das abordagens terapêuticas emergentes, foram consultados artigos de revisão (n = 14) e o *UpToDate* (n = 2).

Discussão

Terapias dirigidas a citocinas

As citocinas pró-inflamatórias libertadas por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ estão implicadas na fisiopatologia da DT1. Estas, assim como as vias que regulam a sua ação, têm vindo a ser estudadas como alvos terapêuticos com potencial para preservar a secreção endógena de insulina.⁽²⁰⁾

Terapias anti-TNF- α

Os agentes anti-TNF- α , etanercept⁽²³⁾ e o golimumab^(24, 25), demonstraram resultados auspiciosos na preservação da função das células β em crianças e adolescentes com DT1 clínica de início recente.

O etanercept é uma proteína de fusão recombinante que atua como receptor solúvel do TNF- α , neutralizando os seus efeitos pró-inflamatórios. Num estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, incluíram-se 18 jovens com idades compreendidas entre os 7 e os 18 anos, com diagnóstico de DT1 há menos de 4 semanas. Após 24 semanas de tratamento, observou-se uma redução significativa nos níveis de HbA1c no grupo experimental, bem como uma diminuição de 18% na necessidade diária de insulina exógena para o controlo glicémico. Além disso, a AUC do peptídeo-C aumentou em 39% face ao valor basal, indicando uma preservação significativa da secreção endógena de insulina. Os efeitos adversos mais comuns foram parestesias, dor abdominal e obstipação, apresentando um caráter ligeiro e transitório. No entanto, a amostra reduzida e o tempo de seguimento curto justificam a necessidade de ensaios adicionais com maior robustez metodológica para validar estes resultados.⁽²³⁾

O golimumab, por sua vez, é um anticorpo monoclonal humano imunoglobulina (Ig) G1- κ dirigido especificamente contra o TNF- α . No ensaio clínico *T1GER*, participaram 84 indivíduos entre os 6 e os 21 anos de idade, com DT1 clínica de início recente. Ao fim de 52 semanas de tratamento, os resultados mostraram uma redução substancial na perda da função das células β , com um declínio médio da AUC do peptídeo-C de apenas 12% no grupo tratado, comparado com 56% no grupo placebo. A necessidade diária de insulina exógena foi inferior no grupo de intervenção, que apresentou ainda uma taxa de remissão parcial significativamente mais elevada (43% vs. 7%). Curiosamente, os níveis médios de HbA1c foram semelhantes entre os grupos.⁽²⁴⁾ Após 1 ano do término do tratamento, os efeitos benéficos sobre a função β e os parâmetros metabólicos persistiram, sugerindo uma possível ação prolongada.⁽²⁵⁾ Contudo, permanece necessária investigação adicional que confirme a durabilidade do efeito e avalie o potencial de combinações terapêuticas capazes de otimizar a preservação da reserva pancreática.^(24, 25)

Terapia com IL-2

Na DT1, observa-se uma produção deficitária de IL-2, uma citocina essencial para o desenvolvimento, manutenção e função das Treg.⁽²⁶⁾ Estas células expressam de forma constitutiva o recetor de alta afinidade para a IL-2, o que permite que doses baixas desta citocina atuem de forma seletiva, promovendo a sua atividade sem estimular outras populações T. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou este princípio em 24 crianças com idades compreendidas entre os 7 e os 14 anos e com diagnóstico de DT1 há menos de 3 meses. Estas foram distribuídas por 4 grupos: placebo ou IL-2 administrada em doses de 0,125, 0,250 ou 0,500 milhões de unidades internacionais (MUI)/m². O protocolo consistiu numa administração inicial durante 5 dias consecutivos, seguida de tomas quinzenais ao longo de 1 ano. Os resultados evidenciaram um aumento dose-dependente na proporção de Treg, avaliada por citometria de fluxo. Apesar deste efeito imunomodulador, apenas os participantes que apresentaram uma elevação expressiva desta população celular — denominados altos respondedores — revelaram uma preservação superior da secreção de peptídeo-C, o que sugere que o benefício clínico poderá estar restrito a um subgrupo específico de doentes.⁽²⁷⁾

De forma semelhante, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia da dose de 0,2 MUI/m² de IL-2. Porém, ainda não há resultados publicados.^(28, 29)

Já o ensaio NCT05153070, em fase de recrutamento, pretende explorar uma abordagem terapêutica sequencial: inicialmente, os participantes receberão ciclosporina por um período de 2 meses, visando suprimir a atividade das células T efectoras (Teff). Em seguida, administrar-se-á IL-2 durante 10 meses, com o objetivo de restaurar a homeostasia imunológica e preservar a funcionalidade das células β . Esta combinação tenta contornar as limitações da monoterapia com ciclosporina, nomeadamente a nefrotoxicidade e aumento do risco neoplásico que lhe são associadas.⁽³⁰⁾

Terapias anti-IL-12, anti-IL-23 e anti-IL-17

As IL-12 e IL-23 desempenham um papel central na diferenciação de Th1 e Th17, respetivamente, e ambas se relacionam com a produção de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ e IL-17. Estas vias estão implicadas na génese de Teff patogénicas na DT1, tornando-as potenciais alvos terapêuticos. Neste contexto, os estudos têm avaliado o impacto do bloqueio das IL-12, IL-23 e IL-17.⁽²⁰⁾

O ustekinumab é um anticorpo monoclonal que se liga à subunidade p40 comum das IL-12 e IL-23, inibindo simultaneamente a ativação de células Th1 e Th17. Num ensaio clínico conduzido por Tatovic *et al.*, participaram 72 adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 18

anos, diagnosticados com DT1 clínica de início recente. Após 52 semanas de tratamento, o grupo de intervenção apresentou uma AUC do peptídeo-C 49% superior à do grupo placebo, sugerindo preservação funcional das células β . Mas, não se notaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente aos níveis de HbA1c, à necessidade diária de insulina exógena ou aos tempos passados em hiperglicemia e hipoglicemia. O perfil de segurança do fármaco foi favorável.⁽³¹⁾ Um segundo estudo, envolvendo 20 adultos entre os 18 e os 35 anos de idade e também com DT1 clínica de início recente, avaliou diferentes doses do ustekinumab. Os dados apontaram para um maior potencial de preservação da função β com uma dose de manutenção elevada (90 mg), sugerindo que a intensidade da imunomodulação pode ser determinante para o benefício clínico observado.⁽³²⁾ Como tal, os resultados destes 2 estudos sugerem que o bloqueio das IL-12 e IL-23 pode protelar a destruição autoimune das células β pancreáticas. Porém, a ausência de impacto nos parâmetros metabólicos e na necessidade diária de insulina exógena sugere que a monoterapia com ustekinumab pode não ser suficiente.^(31, 32)

Paralelamente, níveis elevados de IL-17 foram documentados na DT1. O ixekizumab, um agente biológico anti-IL-17, está atualmente a ser investigado. O ensaio clínico NCT04589325, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo encontra-se em fase de recrutamento, com o objetivo de avaliar o efeito do fármaco na secreção endógena de insulina, controlo glicémico, perfil de AAC e necessidade diária de insulina exógena em indivíduos com DT1 clínica de início recente. O tratamento terá uma duração de 52 semanas, com avaliação complementar prevista aos 3 anos, o que permitirá compreender o impacto a médio e longo prazo deste anticorpo.⁽³³⁾

Inibição da via da *Janus kinase* / transdutor de sinal e ativador da transcrição

A ativação das células T CD8⁺ na DT1 requer o reconhecimento de antígenos apresentados por moléculas HLA de classe I, processo que depende da sinalização intracelular mediada por enzimas da família *Janus kinase* (JAK). A jusante desta via, proteínas da família do transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT), nomeadamente STAT1 e STAT3, têm sido implicadas na fisiopatologia da DT1. Assim, variantes ativadoras destas moléculas estão associadas a um risco acrescido de desenvolvimento da doença.⁽³⁴⁾

Com base nestes dados, foi testada a eficácia do baricitinib, um inibidor seletivo das isoformas JAK1 e JAK2, na modulação da resposta imunitária na DT1. O ensaio clínico conduzido por Waibel *et al.* incluiu 91 participantes com idades compreendidas entre os 10 e os 30 anos, com DT1 clínica de início recente. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento diário com baricitinib ou placebo, durante 48 semanas. Os resultados mostraram que o grupo experimental apresentou uma AUC do peptídeo-C 48% superior em comparação com o grupo controlo, indicando uma melhor preservação da função das células β . Adicionalmente, os

participantes que receberam o inibidor diminuíram a necessidade diária de insulina exógena e demonstraram menor variabilidade glicêmica. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos níveis de HbA1c, no tempo passado em hipoglicemia ou no perfil de segurança geral.⁽³⁴⁾

Estes achados apontam para um possível papel do bloqueio da via JAK/STAT na atenuação da progressão autoimune da DT1. Ainda assim, é preciso avaliar a durabilidade dos efeitos terapêuticos do baricitinib e explorar o seu potencial em combinação com outras abordagens imunomoduladoras.⁽³⁴⁾

Terapias dirigidas a linfócitos

As imunoterapias direcionadas a células B e T têm-se revelado promissoras na preservação da função secretora de insulina em indivíduos com DT1 pré-clínica e clínica de início recente.⁽²⁰⁾

Anticorpos anti-CD3

A molécula CD3, presente no complexo do recetor das células T, está envolvida na ativação e diferenciação de linfócitos T CD8⁺ e CD4⁺ *naïve*. Os anticorpos anti-CD3 interferem com esta ativação, ao bloquearem a interação entre o CD3 e o recetor das células T, suprimindo preferencialmente as células T CD8⁺, enquanto preservam a população de Treg CD4⁺, o que favorece a auto-tolerância imunológica.⁽²⁶⁾

O teplizumab é o agente anti-CD3 com maior evidência acumulada⁽³⁵⁻⁴¹⁾, tendo sido testado em diversos ensaios clínicos com resultados consistentes. Os estudos demonstraram preservação significativa e sustentada da função das células β , refletida por níveis mais elevados de peptídeo-C ao longo do tempo.⁽³⁵⁻⁴¹⁾ Em alguns participantes, foi possível observar períodos transitórios de independência da insulina exógena^(36, 37) ou uma redução considerável na dose necessária para controlo glicémico.⁽⁴¹⁾ Fatores como idade compreendida entre os 8 e 17 anos, início precoce do tratamento (até 6 semanas após o diagnóstico clínico), níveis basais de peptídeo-C superiores a 0,2 nmol/L, HbA1c inferior a 7,5% e necessidade de insulina exógena inferior a 0,4 unidades/kg/dia parecem estar associados a maior resposta ao tratamento.^(36, 37)

Em termos de tolerabilidade, o teplizumab apresenta um perfil de segurança favorável, sendo os efeitos adversos mais comuns ligeiros e autolimitados, incluindo exantema, cefaleias, sintomas gastrointestinais, linfopenia e episódios leves de síndrome de libertação de citocinas.⁽³⁵⁻³⁷⁾ Importa referir que não foi registado aumento da incidência de infeções ou neoplasias, o que reforça o seu caráter imunomodulador, mas não imunossupressor.^(38, 41) Contudo, a ausência de alterações significativas no controlo glicémico, levanta dúvidas quanto à eficácia da monoterapia com teplizumab para alcançar independência clínica da insulina.^(35, 37, 38, 40) Isto justifica a

necessidade de novos ensaios que explorem doses mais elevadas, esquemas de repetição cíclica, combinações terapêuticas e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta individual.^(38, 40)

Outros anticorpos anti-CD3, como o ChAglyCD3⁽⁴²⁾, o hOKT3γ1(Ala-Ala)^(43, 44) e o oteelixumab^(45, 46), foram também estudados. Demonstraram segurança e impacto positivo na preservação da função residual das células β , ainda que com menor expressão mediática e evidência acumulada.⁽⁴²⁻⁴⁶⁾

No contexto da prevenção secundária, o teplizumab revelou-se eficaz num estudo com participantes de alto risco — familiares de indivíduos com DT1, com pelo menos 2 AAC positivos e disglícemia documentada na PTGO. A administração de um único ciclo do fármaco durante 14 dias resultou num adiamento médio de 24 meses na progressão para DT1 clínica, com redução da taxa de diagnóstico anual de 35,9% para 14,9%. A resposta ao teplizumab pareceu mais acentuada em indivíduos com HLA-DR3 negativo, HLA-DR4 positivo e ausência de ZnT8A. Alguns efeitos adversos observados incluíram linfopenia transitória, exantema leve e reativação do vírus Epstein–Barr.⁽⁴⁷⁾ Um seguimento mediano de 923 dias revelou benefícios ainda mais marcantes, com atraso do diagnóstico para 32,5 meses e cerca de 50% dos participantes ainda sem DT1 clínica. Verificou-se também melhoria funcional das células β , glicemia inferior na PTGO, maior secreção precoce e total de insulina e resposta mais robusta do peptídeo-C.⁽⁴⁸⁾

Estes dados sustentaram a aprovação do teplizumab pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 2022, como a primeira terapêutica modificadora da DT1. Atualmente, o fármaco está indicado para indivíduos com pelo menos 8 anos de idade e em estágio 2 da DT1, com o objetivo de retardar a progressão para a doença clínica.⁽⁴⁹⁾

Abatacept

A ativação absoluta dos linfócitos T na DT1 depende de um sinal co-estimulador mediado pela interação entre o seu recetor CD28 e os ligandos CD80/CD86, expressos nas APCs. Com base neste mecanismo, o abatacept, uma proteína de fusão composta pelo domínio extracelular da CTLA-4, atua como antagonista funcional do CD28, competindo com este pela ligação ao CD80/86. Por conseguinte, esta interferência impede a ativação eficaz das células T, inibindo a sua proliferação e sobrevivência.⁽⁵⁰⁾

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 112 indivíduos com idades compreendidas entre os 6 e os 36 anos e com DT1 clínica de início recente. Os participantes foram distribuídos para receber 27 infusões de abatacept ou placebo ao longo de 2 anos. Os resultados demonstraram que o tratamento foi bem tolerado e obteve-se uma preservação funcional das células β 59% superior ao grupo controlo. Esta diferença traduziu-se num

atraso estimado de cerca de 9,6 meses na progressão da destruição β . O efeito benéfico foi mais acentuado nos primeiros 6 meses de tratamento, sugerindo uma maior eficácia na fase inicial da resposta imune. Embora os níveis de HbA1c tenham sido inferiores no grupo tratado, a necessidade diária de insulina exógena manteve-se semelhante entre os grupos. Importa referir que os benefícios imunológicos observados persistiram durante pelo menos 1 ano após a cessação das infusões.^(50, 51)

Após uma análise de subgrupos com base em variáveis como genótipo (HLA-DR3 e HLA-DR4), valores de HbA1c, dose de insulinoterapia, peptídeo-C basal, sexo, idade e raça, a resposta ao abatacept revelou extensa heterogeneidade.⁽⁵⁰⁾ Linsley *et al.* procuraram identificar os mecanismos moleculares subjacentes à resistência ao abatacept, recorrendo a análise transcriptómica e citometria de fluxo. Os indivíduos não responsivos manifestaram um aumento transitório na expressão de genes associados à ativação de células B, uma alteração no perfil de moléculas co-estimuladoras — como ICOSLG e CD40 — fortemente expressas nas células B e uma elevação na quantidade de células B. Estes dados sugerem que as células B podem desempenhar um papel determinante na resistência ao bloqueio da co-estimulação das células T, o que sustenta a necessidade de desenvolver combinações terapêuticas que atuem simultaneamente sobre ambos os tipos celulares.⁽⁵²⁾

Embora o abatacept tenha demonstrado eficácia na DT1 clínica de início recente, os dados obtidos no contexto da prevenção secundária (estádio 1) sugerem que a sua utilidade pode estar limitada a fases imunologicamente mais avançadas da doença.⁽⁵³⁾

Alefacept

O alefacept é uma proteína de fusão concebida para interferir com a co-estimulação das células T, através da ligação ao CD2. Este mecanismo resulta na inibição da ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, com consequente indução seletiva de apoptose das células T de memória (T_m).⁽²⁶⁾

O seu potencial foi avaliado no ensaio clínico *T1DAL* randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. O estudo incluiu indivíduos entre os 12 e os 35 anos de idade e com DT1 clínica de início recente. Trinta e três participantes receberam alefacept e 16 receberam placebo.⁽⁵⁴⁾ Após 24 meses, o tratamento com alefacept demonstrou preservação significativa da função das células β , associada a maior produção endógena de insulina, redução da necessidade diária de insulina exógena e diminuição da incidência de episódios de hipoglicemia grave.⁽⁵⁵⁾ Não houve descrição de eventos adversos graves. Os resultados mostraram que o alefacept promove uma depleção seletiva das T_m, com preservação das T_{reg}, reforçando a hipótese de um efeito imunomodulador que contribui para retardar a progressão da destruição autoimune das células β .^(54, 55)

Apesar dos resultados encorajadores, a dimensão da amostra e a duração limitada do seguimento justificam a realização de estudos adicionais, que permitam confirmar a durabilidade dos efeitos e avaliar novas estratégias — como a repetição de ciclos terapêuticos ou a combinação com outros imunomoduladores.⁽⁵⁵⁾

Globulina anti-timocítica

A globulina anti-timocítica (ATG) é uma IgG policlonal, que contém anticorpos contra múltiplos antígenos expressos por células T. A sua ação inclui indução e preservação de Treg, depleção seletiva de células T auto-reativas e modulação da população T remanescente. Adicionalmente, há evidência de que a ATG pode exercer efeitos sobre células B e células dendríticas.⁽⁵⁶⁾

O ensaio clínico *START*, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou o impacto de uma dose elevada de ATG (6,5 mg/kg) em 58 indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 35 anos e com DT1 clínica de início recente. A administração foi realizada ao longo de 4 dias. Após 2 anos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à função pancreática, aos níveis de HbA1c e à necessidade diária de insulina exógena. Porém, na análise por subgrupos, observou-se que os participantes entre os 22 e 35 anos de idade tratados com ATG apresentaram um declínio mais lento da secreção de peptídeo-C, sugerindo um eventual benefício relacionado com a idade. A análise imunológica do grupo experimental revelou uma depleção substancial e duradoura de células T CD4⁺ e CD8⁺ totais, incluindo células *naïve*, Tm central e Treg. Contrastando, as Tm efetoras não foram significativamente afetadas pela ATG, levando a uma relação Treg/Tm efetoras desfavorável.⁽⁵⁷⁾

Com o objetivo de melhorar a sustentabilidade do efeito obtido e diminuir o risco de efeitos adversos inerente à imunossupressão inespecífica, o consórcio *TrialNet* avaliou a administração de uma dose baixa de ATG (2,5 mg/kg), seguida, ou não, de 6 doses de fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) peguado.⁽⁵⁸⁾ Após 2 anos, verificou-se que o grupo tratado apenas com ATG apresentou um declínio mais lento da função das células β e valores inferiores de HbA1c. Em contraste, a combinação com G-CSF não demonstrou benefícios adicionais em relação ao placebo, podendo até ter atenuado os efeitos positivos da monoterapia com ATG.⁽⁵⁹⁾

Destarte, foi concebido o ensaio clínico *MELD-ATG* (NCT04509791), ainda sem resultados publicados. Este pretende identificar a dose mínima eficaz de ATG capaz de preservar a função das células β , com impacto mensurável na HbA1c, na necessidade diária de insulina exógena e na monitorização contínua da glicose, minimizando os efeitos adversos.^(60, 61)

No âmbito da prevenção secundária, o estudo de Foster *et al.* avaliou o efeito da administração da dose baixa de ATG em 6 crianças com DT1 em estágio 2, por um período entre 18

meses e 4 anos. Metade dos participantes não progrediram para o estágio 3 e mantiveram HbA1c inferior a 6%. Embora estes resultados sejam promissores, o tamanho reduzido da amostra e a ausência de grupo controlo limitam a sua generalização. Portanto, a realização de ensaios clínicos randomizados e com maiores dimensão e duração é mandatória para a validação destes achados.⁽⁶²⁾

Rituximab

Apesar de a DT1 ser tradicionalmente considerada uma doença autoimune mediada por linfócitos T, os linfócitos B desempenham um papel crucial na fisiopatologia da doença. O rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, promove a depleção seletiva dos linfócitos B, sendo uma estratégia potencial para retardar a destruição das células β . O ensaio clínico conduzido por Pescovitz *et al.* avaliou esta hipótese em 87 indivíduos com idades compreendidas entre os 8 e os 40 anos e diagnóstico de DT1 há menos de 3 meses. Após 1 ano de seguimento, os participantes que receberam 4 infusões de rituximab apresentaram uma AUC do peptídeo-C significativamente superior, níveis mais baixos de HbA1c e menor necessidade diária de insulina exógena em comparação com o grupo placebo.⁽⁶³⁾ Os resultados indicaram que o rituximab pode atrasar a perda funcional da reserva pancreática em aproximadamente 8 meses. No entanto, o efeito terapêutico não foi sustentado a longo prazo: ao fim de 2 anos, as diferenças entre os grupos foram anuladas, sugerindo que a eficácia do rituximab como monoterapia é transitória e possivelmente insuficiente.⁽⁶⁴⁾

Análises de expressão génica por sequenciação de RNA revelaram que níveis mais elevados de linfócitos T no sangue periférico, antes e após o tratamento, se associavam a menor preservação da função β , sugerindo que a atividade residual das células T pode comprometer a eficácia do rituximab.⁽⁶⁵⁾

Estes dados abrem espaço para o desenvolvimento de terapêuticas combinadas, em que a depleção de linfócitos B seja complementada por uma modulação da resposta das células T. Neste contexto, o ensaio clínico NCT03929601 em fase de recrutamento propõe uma abordagem sequencial, combinando rituximab com abatacept.⁽⁶⁶⁾

Terapias celulares

A utilização de terapias celulares na DT1 tem procurado modular a resposta imunitária, de forma a preservar a secreção endógena de insulina.⁽²⁰⁾

Treg autólogas

As Treg são um subgrupo especializado de linfócitos T CD4⁺, cuja função principal é a manutenção da tolerância imune periférica e a inibição de respostas autoimunes.⁽²⁶⁾ Assim, a

administração de Treg autólogas surge como uma estratégia promissora para suprimir a destruição de células β associada à DT1.⁽⁶⁷⁾

Num ensaio clínico não randomizado, 12 crianças com DT1 receberam 1 ou 2 infusões de Treg autólogas CD3⁺CD4⁺CD25^{high}CD127⁻, com doses até 30×10^6 células/kg. Após 1 ano, 8 dos participantes encontravam-se em remissão clínica, sendo que 2 deles mantiveram-se independentes da insulina exógena.⁽⁶⁸⁾

Em contraste, um ensaio clínico avaliou a eficácia de uma única infusão de CLBS03 — um produto biológico composto por Treg autólogas expandidas *ex vivo* — em 110 participantes com menos de 18 anos e com DT1 clínica de início recente. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente por 3 grupos: 40 receberam CLBS03 em dose baixa, 24 em dose elevada e 46 receberam placebo. Após 52 e 104 semanas de acompanhamento, não se observaram diferenças significativas entre os grupos relativamente à AUC do peptídeo-C, níveis de HbA1c ou necessidade diária de insulina exógena.⁽⁶⁹⁾

Estes dados divergentes sublinham a necessidade de estudos adicionais que confirmem a eficácia e a durabilidade desta abordagem, que identifiquem os subgrupos mais responsivos e que otimizem a dose e o momento ideal da administração.⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

Células estaminais

As terapêuticas que envolvem substituição, regeneração ou reprogramação celulares têm emergido como abordagens à DT1. Entre estas, destacam-se as intervenções com células estaminais mesenquimatosas (MSCs) e células estaminais hematopoiéticas (HSCs).⁽⁷⁰⁾

As MSCs são células multipotentes com elevada capacidade imunorreguladora, tanto local como sistémica. Estas apresentam baixa imunogenicidade, podem diferenciar-se em múltiplas linhagens celulares e secretam fatores tróficos que promovem a reparação tecidular. Um ensaio clínico randomizado e triplo-cego avaliou a administração de MSCs derivadas da medula óssea em 21 participantes com idades entre os 8 e os 40 anos e com diagnóstico de DT1 há menos de 6 semanas. Cada indivíduo recebeu 2 infusões celulares ou placebo, e foi acompanhado durante um ano. Os resultados indicaram que o transplante foi seguro e eficaz, traduzindo-se numa melhor preservação funcional das células β , redução da frequência de hipoglicemias e melhoria dos níveis de HbA1c. A nível imunológico, verificou-se uma redução do TNF- α , um aumento de citocinas anti-inflamatórias — IL-4, IL-10 e TGF- β 1 —, e uma elevação da proporção de Treg circulantes, sugerindo uma modulação benéfica da resposta imune. Apesar destes resultados encorajadores, a dimensão amostral reduzida e o tempo limitado de seguimento sublinham a importância de desenvolver ensaios clínicos que confirmem estes achados e que explorem os mecanismos moleculares subjacentes ao transplante de MSCs.⁽⁷⁰⁾

Quanto às HSCs, o seu potencial na preservação da secreção endógena de insulina foi explorado num ensaio clínico, que incluiu 23 indivíduos entre os 13 e os 31 anos, com diagnóstico de DT1 realizado até 6 semanas antes da intervenção. O protocolo terapêutico compreendeu uma fase de mobilização com ciclofosfamida e G-CSF, seguida de condicionamento imunossupressor com ciclofosfamida e ATG, culminando com o transplante autólogo de HSCs não mieloablativas. Após um seguimento médio próximo de 30 meses, 20 participantes atingiram independência da insulina exógena — 12 de forma sustentada e 8 de modo transitório — mantendo um controlo glicémico satisfatório. Verificou-se ainda um aumento significativo da AUC do peptídeo-C, com pico entre os 24 e 36 meses. Apesar de o procedimento ter sido considerado globalmente seguro, foram registados efeitos adversos relevantes, incluindo 2 casos de pneumonia, 3 de disfunção endócrina e 9 de oligospermia. Estes resultados sugerem que o transplante autólogo de HSCs pode induzir períodos de remissão clínica prolongada em indivíduos com DT1 recentemente diagnosticada. Contudo, são necessários ensaios com maior dimensão e acompanhamento a longo prazo, que permitam validar a eficácia e segurança desta abordagem e estabelecer critérios rigorosos de elegibilidade.⁽⁷¹⁾

Proteção de Células β pancreáticas

Embora a maioria das terapias modificadoras da DT1 almeje interromper ou retardar a destruição autoimune das células β , há tratamentos que procuram proteger diretamente estas células ou reduzir o *stress* celular.⁽²⁰⁾

Verapamil

A proteína que interage com a tioredoxina (TXNIP), cuja expressão se encontra aumentada na DT1, tem sido implicada na indução de *stress* oxidativo e apoptose das células β . O verapamil, um bloqueador dos canais de cálcio do tipo L não di-hidropiridínico, atua reduzindo os níveis de cálcio intracelular livre e tem-se destacado por inibir a transcrição da TXNIP, sendo, por esse motivo, considerado um fármaco com potencial citoprotetor direto.^(72, 73)

Num ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 26 adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 44 anos com diagnóstico de DT1 há menos de 3 meses receberam verapamil oral ou placebo. Aos 3 e 12 meses, o grupo experimental apresentou uma preservação significativa da função das células β , evidenciada por uma AUC do peptídeo-C superior, menor necessidade diária de insulina exógena e menor frequência de hipoglicemias. Importa sublinhar que não foram detetados efeitos adversos significativos sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca ou no eletrocardiograma.⁽⁷³⁾

Os dados foram reforçados por um ensaio subsequente em idade pediátrica, que incluiu 88 participantes entre os 7 e os 17 anos de idade com DT1 há menos de 31 dias. Após 52 semanas de tratamento, o grupo que recebeu verapamil apresentou uma AUC do peptídeo-C significativamente superior à do grupo placebo. Todavia, os níveis de HbA1c e os parâmetros obtidos por monitorização contínua da glicose não diferiram significativamente entre os grupos.⁽⁷⁴⁾

Estes resultados sugerem que o verapamil poderá representar uma opção terapêutica promissora, segura e não imunossupressora para protelar a perda funcional das células β , tanto em adultos como em crianças. Ainda assim, subsistem questões relativamente à durabilidade do seu efeito e à possibilidade de potenciar os seus benefícios através da combinação com imunoterapias.^(73, 74)

Neste sentido, encontra-se em fase de pré-recrutamento o ensaio NCT06455319, que visa avaliar a eficácia da administração combinada de verapamil com ATG, em indivíduos entre os 6 e os 35 anos, com DT1 clínica de início recente. Este estudo poderá fornecer dados relevantes sobre estratégias terapêuticas sinérgicas que aliam proteção celular direta e modulação imunitária.⁽⁷⁵⁾

Inibidores da tirosina-cinase

O imatinib é um inibidor da tirosina-cinase que tem vindo a ser explorado na DT1, pelo seu potencial de proteção direta das células β . Este fármaco parece reduzir o *stress* do RE e a apoptose das células β , além de exercer efeitos sobre vias imunometabólicas que contribuem para a melhoria da sensibilidade à insulina.⁽⁷⁶⁾

No ensaio clínico conduzido por Gitelman *et al.*, 67 adultos entre os 18 e os 45 anos, com DT1 clínica de início recente, foram aleatoriamente distribuídos para receber imatinib ou placebo, durante um período de 26 semanas. Durante a fase de tratamento ativo, os participantes do grupo de intervenção apresentaram melhoria do controlo glicémico, redução da necessidade diária de insulina exógena e aumento da sensibilidade à insulina, sugerindo uma ação dual do fármaco ao nível imune e metabólico. Após 12 meses de acompanhamento, o grupo tratado revelou uma preservação significativamente superior da função das células β . Contudo, este efeito não se manteve após 2 anos, o que indica que os benefícios do imatinib parecem ser temporários e possivelmente dependentes da sua administração continuada. Ademais, como 13% dos participantes manifestaram efeitos adversos que obrigaram a interrupção do fármaco, necessitam-se ensaios adicionais que determinem a dose ótima e a duração ideal do tratamento, de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos.⁽⁷⁶⁾

Liraglutido

Em resposta à ingestão de nutrientes, as células L do intestino delgado libertam peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), uma incretina com múltiplas funções benéficas no

metabolismo da glicose. Esta hormona potencia a secreção de insulina dependente da glicose, suprime a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e promove a saciedade. Acresce que, o GLP-1 tem demonstrado propriedades tróficas sobre as células β , favorecendo a sua proliferação e resistência à apoptose. Importa salientar que a secreção do GLP-1 é mantida, mesmo na presença de DT1.⁽⁷⁷⁾

O liraglutido, um agonista do recetor do GLP-1, foi estudado no ensaio clínico *NewLira*, que incluiu 68 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos e com diagnóstico de DT1 há menos de 6 semanas. Após 52 semanas de tratamento, o grupo experimental apresentou uma preservação da secreção endógena de insulina superior, bem como uma redução de 30% na necessidade diária de insulina exógena. Notavelmente, 13 participantes deste grupo conseguiram suspender a insulinoterapia por um período médio de 22 semanas. No entanto, 6 semanas após a descontinuação do liraglutido, os níveis de secreção de insulina endógena tornaram-se semelhantes ao grupo placebo, sugerindo que os benefícios observados são dependentes da administração contínua do fármaco.⁽⁷⁸⁾

Os achados benéficos apontam para o potencial do liraglutido como adjuvante não imunossupressor no tratamento da DT1. Contudo, a transitoriedade dos efeitos realça a necessidade de ensaios clínicos adicionais, que permitam clarificar o efeito dos agonistas do GLP-1 na função pancreática e explorar estratégias terapêuticas combinadas que sustentem os resultados obtidos.⁽⁷⁸⁾

α -difluorometilornitina

A α -difluorometilornitina (DFMO) atua como inibidor da ornitina descarboxilase, enzima envolvida na síntese de poliaminas, compostos que, em concentrações elevadas, têm sido associados a *stress* celular e inflamação. Atualmente, encontra-se em avaliação no ensaio clínico NCT05594563, ainda em fase de recrutamento, que vai incluir participantes com idades compreendidas entre os 4 e 40 anos e DT1 clínica de início recente. A hipótese subjacente é que a inibição da produção de poliaminas poderá atenuar o processo autoimune e promover a preservação funcional das células β . A evidência clínica nesta área é ainda escassa, pelo que os resultados deste ensaio serão fundamentais para validar o potencial translacional desta abordagem.⁽⁷⁹⁾

Ácido tauroursodesoxicólico

O ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) é um ácido biliar capaz de mitigar o *stress* do RE. O ensaio clínico NCT02218619, finalizado em 2019, avaliou a eficácia do TUDCA na proteção das células β em indivíduos com DT1 clínica de início recente. No entanto, até ao momento, os

resultados não foram publicados, o que impede conclusões definitivas sobre o seu potencial clínico na modulação da progressão da DT1.⁽⁸⁰⁾

Terapia antigénica com insulina

Dado que os IAA tendem a surgir precocemente no curso da autoimunidade das ilhotas, a insulina, os seus precursores e componentes tornaram-se alvos estratégicos em abordagens de imunoterapia antígeno-específica, com o objetivo de induzir tolerância imunológica e interromper a progressão da resposta autoimune na DT1.⁽²⁰⁾

Apesar de vários ensaios clínicos terem testado esta abordagem em indivíduos com DT1 clínica, a maioria não demonstrou efeitos significativos na preservação da reserva funcional das células β . Porém, foram identificadas alterações fenotípicas e funcionais no sistema imunitário, sugerindo um papel potencial na modulação da resposta autoimune, mesmo sem traduzir-se, de imediato, em melhoria clínica mensurável.⁽⁸¹⁻⁸³⁾

No contexto da prevenção secundária, foram estudadas várias vias de administração da insulina: oral⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾, intranasal^(87, 88), subcutânea e intravenosa.^(89, 90) Embora nenhuma destas estratégias tenha conseguido prevenir o aparecimento da DT1, alguns resultados sugerem potencial benefício em subgrupos específicos.^(85, 88) Estes dados reforçam a necessidade de novos estudos que explorem o perfil imunológico e genético dos respondedores, bem como o momento ideal de intervenção.^(85, 88)

Relativamente à prevenção primária, destaca-se o ensaio *Pre-POINT*. Este estudo incluiu 25 crianças entre os 2 e os 7 anos, que receberam doses diárias de insulina oral entre 2,5 mg e 67,5 mg ou placebo, durante 3 a 18 meses. A dose mais elevada induziu uma resposta imunitária sugestiva de tolerância em 83,3% das crianças tratadas, sem ocorrência de hipoglicemias nem desenvolvimento de novos AAC, apontando para um perfil de segurança favorável.⁽⁹¹⁾

Face a estes resultados promissores, a mesma abordagem foi testada em faixas etárias ainda mais precoces, com o objetivo de maximizar o potencial de indução de tolerância imunitária. O estudo *Pre-POINT-Early* incluiu 44 crianças com menos de 3 anos, mas não foram encontradas diferenças significativas na resposta imune.⁽⁹²⁾ Já o ensaio clínico *GPPAD-POInT* (NCT03364868) abrangeu crianças entre os 4 e os 7 meses, mas os resultados ainda não foram publicados.^(93, 94)

Meta-análise

Uma meta-análise, que reuniu dados de 21 ensaios clínicos envolvendo a administração de terapias imunomoduladoras nos primeiros 100 dias após o diagnóstico de DT1, analisou os resultados de 1315 adultos e 1396 crianças.⁽⁹⁵⁾

Aos 6 meses de acompanhamento, os ensaios que atingiram o seu *outcome* primário demonstraram que uma preservação 24,8% superior da secreção de peptídeo-C se associa a uma redução média de 0,55% nos níveis de HbA1c — um efeito que já era observável desde os primeiros 3 meses de tratamento. Adicionalmente, verificou-se que níveis basais mais elevados de peptídeo-C, bem como maior preservação da sua secreção ao longo do tempo, se correlacionam com melhorias significativas na HbA1c e menor necessidade diária de insulina exógena. Não obstante, a associação com a redução da frequência de eventos hipoglicémicos revelou-se menos consistente, o que poderá dever-se a limitações na padronização dos métodos de recolha de dados entre os estudos, bem como à insuficiência do tamanho amostral para detetar efeitos robustos nesta variável clínica.⁽⁹⁵⁾

Terapias que não demonstraram benefício na DT1 em fase pré-clínica ou clínica de início recente

Os resultados negativos são fundamentais para refinar o desenvolvimento de novas terapias, permitindo identificar estratégias ineficazes e orientar futuras investigações para alvos biológicos mais promissores e específicos.

No domínio das terapias complementares, a suplementação com vitamina D e probióticos não demonstrou proteger a função β .⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ De igual modo, vários imunossuppressores clássicos — incluindo ciclosporina, azatioprina e micofenolato mofetil —, não apresentaram benefícios clínicos significativos.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ As terapias dirigidas a citocinas — como anakinra, canacinumab, tocilizumab e ladarixin — também não evidenciaram efeitos significativos na preservação da secreção de insulina.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾ O mesmo se verificou com o diazóxido e iscalimab, já que não comprovaram impacto terapêutico relevante.^(105, 106) Adicionalmente, a imunoterapia antigénio-específica com GAD65 e os anti-dislipidémiantes atorvastatina e fenofibrato não revelaram preservar significativamente a reserva pancreática.⁽¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾

No âmbito da prevenção secundária, a administração de ciclosporina, hidroxicloroquina e nicotinamida foram incapazes de impedir significativamente a progressão para DT1 clínica.⁽¹¹²⁻¹¹⁴⁾

Conclusão

A preservação da reserva pancreática na DT1 continua a representar um dos grandes desafios clínicos e científicos da atualidade. A presente revisão demonstrou que, embora algumas intervenções tenham evidenciado capacidade para preservar a secreção de peptídeo-C, melhorar o controlo glicémico e reduzir a necessidade diária de insulina exógena, ainda não foi encontrada uma abordagem capaz de modificar nem prevenir de forma permanente o curso natural da doença. Os avanços nas áreas da imunoterapia, das terapias celulares e das estratégias citoprotetoras oferecem perspectivas auspiciosas, mas carecem de ensaios clínicos de larga escala, metodologicamente rigorosos e com seguimento prolongado, que permitam confirmar a eficácia e a segurança terapêuticas a longo prazo.

Dada a heterogeneidade interindividual encontrada na resposta a algumas das intervenções, o futuro da abordagem à DT1 poderá residir em estratégias combinadas e personalizadas, ajustadas ao perfil genético, imunológico e clínico de cada doente. Neste contexto, é imperativo aprofundar o conhecimento acerca da patogénese subjacente à DT1, de modo a permitir o desenvolvimento de abordagens mais dirigidas e singularizadas. A adoção deste paradigma poderá não só melhorar o controlo metabólico e retardar a progressão da destruição autoimune, como também contribuir para a prevenção de complicações e, em última instância, aproximar-nos de uma cura funcional ou mesmo definitiva para esta doença crónica.

Bibliografia

1. Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, *et al.* The immunology of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(6):435-51. Epub 2024/02/03. doi: 10.1038/s41577-023-00985-4. PubMed PMID: 38308004; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7616056.
2. Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 1994;331(21):1428-36. doi: doi:10.1056/NEJM199411243312107.
3. Libman I, Haynes A, Lyons S, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1160-74. Epub 2022/12/21. doi: 10.1111/pedi.13454. PubMed PMID: 36537527.
4. Moore DJ, Leibel NI, Polonsky W, Rodriguez H. Recommendations for Screening and Monitoring the Stages of Type 1 Diabetes in the Immune Therapy Era. *Int J Gen Med.* 2024;17:3003-14. Epub 2024/07/16. doi: 10.2147/ijgm.S438009. PubMed PMID: 39011423; PubMed Central PMCID: PMCPCMC11247126.
5. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1175-87. Epub 2022/10/01. doi: 10.1111/pedi.13410. PubMed PMID: 36177823.
6. Hirsch IB. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus 2025 [05/01/2025]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201%20diagnóstico&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=7#H15.
7. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, *et al.* Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes.* 2022;13(4):706. PubMed PMID: doi:10.3390/genes13040706.
8. Echeverri AF TG. Autoimmune diabetes mellitus (Type 1A). In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cervera R, editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside.* Bogota (Colombia): El Rosario University Press ©; 2013.
9. Du M, Li S, Jiang J, *et al.* Advances in the Pathogenesis and Treatment Strategies for Type 1 Diabetes Mellitus. *Int Immunopharmacol.* 2025;148:114185. Epub 2025/02/03. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114185. PubMed PMID: 39893858.
10. Zaongo SD, Zongo AW, Chen Y. Mechanisms underlying the development of type 1 diabetes in ART-treated people living with HIV: an enigmatic puzzle. *Front Immunol.* 2024;15:1470308. Epub 2024/09/11. doi: 10.3389/fimmu.2024.1470308. PubMed PMID: 39257582; PubMed Central PMCID: PMCPCMC11383789.
11. Ross C, Ward ZJ, Gomber A, *et al.* The Prevalence of Islet Autoantibodies in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: A Global Scoping Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:815703. Epub 2022/02/22. doi: 10.3389/fendo.2022.815703. PubMed PMID: 35185797; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8851309.
12. Vasiljević J, Torkko JM, Knoch KP, Solimena M. The making of insulin in health and disease. *Diabetologia.* 2020;63(10):1981-9. Epub 2020/09/08. doi: 10.1007/s00125-020-05192-7. PubMed PMID: 32894308; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7476993.
13. Gonçalves V, Teixeira L, Freitas J, Oliveira MJ, Borges T. Factors related to β -cell residual function in the diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *NASCE E CRESCER - BIRTH AND GROWTH MEDICAL JOURNAL.* 2023;32(1):9-14. doi: 10.25753/BirthGrowthMJ.v32.i1.26262.

14. Latres E, Greenbaum CJ, Oyaski ML, *et al.* Evidence for C-Peptide as a Validated Surrogate to Predict Clinical Benefits in Trials of Disease-Modifying Therapies for Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2024;73(6):823-33. Epub 2024/02/13. doi: 10.2337/dbi23-0012. PubMed PMID: 38349844.
15. Szybowska A, Groele L, Wysocka-Mincewicz M, *et al.* Factors associated with preservation of C-peptide levels at the diagnosis of type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(6):570-4. Epub 2018/04/28. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.03.009. PubMed PMID: 29699766.
16. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, *et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-74. Epub 2015/09/26. doi: 10.2337/dc15-1419. PubMed PMID: 26404926; PubMed Central PMCID: PMC45321245.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-s24. Epub 2016/12/17. doi: 10.2337/dc17-S005. PubMed PMID: 27979889.
18. Sims EK, Besser RE, Dayan C, *et al.* Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-23. doi: 10.2337/dbi20-0054.
19. Pribitzer S, O'Rourke C, Ylescupidez A, *et al.* Beyond Stages: Predicting Individual Time Dependent Risk for Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(12):3211-9. Epub 2024/05/07. doi: 10.1210/clinem/dgae292. PubMed PMID: 38712386; PubMed Central PMCID: PMC611570382.
20. Greenbaum CJ, Lord S, Speake C. Type 1 diabetes mellitus: Prevention and disease-modifying therapy UpToDate2024 [05/01/2025]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/type-1-diabetes-mellitus-prevention-and-disease-modifying-therapy?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=6%7E150&usage_type=default&display_rank=6#H1.
21. Ehlers MR. Strategies for clinical trials in type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2016;71:88-96. Epub 2016/04/14. doi: 10.1016/j.jaut.2016.03.008. PubMed PMID: 27068279; PubMed Central PMCID: PMC4903883.
22. Besser RE, Shields BM, Casas R, Hattersley AT, Ludvigsson J. Lessons from the mixed-meal tolerance test: use of 90-minute and fasting C-peptide in pediatric diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(2):195-201. Epub 2012/11/01. doi: 10.2337/dc12-0836. PubMed PMID: 23111058; PubMed Central PMCID: PMC3554273.
23. Mastrandrea L, Yu J, Behrens T, *et al.* Etanercept treatment in children with new-onset type 1 diabetes: pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1244-9. Epub 2009/04/16. doi: 10.2337/dc09-0054. PubMed PMID: 19366957; PubMed Central PMCID: PMC2699714.
24. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, *et al.* Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2007-17. Epub 2020/11/19. doi: 10.1056/NEJMoa2006136. PubMed PMID: 33207093.
25. Rigby MR, Hayes B, Li Y, *et al.* Two-Year Follow-up From the T1GER Study: Continued Off-Therapy Metabolic Improvements in Children and Young Adults With New-Onset T1D Treated With Golimumab and Characterization of Responders. *Diabetes Care*. 2023;46(3):561-9. Epub 2022/12/29. doi: 10.2337/dc22-0908. PubMed PMID: 36576974; PubMed Central PMCID: PMC61002023

26. Smigoc Schweiger D. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(6):631-45. Epub 2022/05/10. doi: 10.1159/000524866. PubMed PMID: 35533645.
27. Rosenzweig M, Salet R, Lorenzon R, *et al.* Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: a Phase I/II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Diabetologia.* 2020;63(9):1808-21. Epub 2020/07/02. doi: 10.1007/s00125-020-05200-w. PubMed PMID: 32607749.
28. Marcovecchio ML, Wicker LS, Dunger DB, *et al.* Interleukin-2 Therapy of Autoimmunity in Diabetes (ITAD): a phase 2, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Wellcome Open Res.* 2020;5:49. Epub 2020/05/14. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15697.1. PubMed PMID: 32399500; PubMed Central PMCID: PMC7194454.
29. Interleukin-2 Therapy of Autoimmunity in Diabetes (ITAD) [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03782636>.
30. Clinical and Biological Responses to Repeated Administration of Low-dose Interleukin-2 in Patients with Type 1 Diabetes and a Residual Insulin Secretion [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153070>.
31. Tatovic D, Marwaha A, Taylor P, *et al.* Ustekinumab for type 1 diabetes in adolescents: a multicenter, double-blind, randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30(9):2657-66. Epub 2024/07/31. doi: 10.1038/s41591-024-03115-2. PubMed PMID: 39079992; PubMed Central PMCID: PMC711405276.
32. Marwaha AK, Chow S, Pesenacker AM, *et al.* A phase 1b open-label dose-finding study of ustekinumab in young adults with type 1 diabetes. *Immunother Adv.* 2022;2(1):ltab022. Epub 2022/01/25. doi: 10.1093/immadv/ltab022. PubMed PMID: 35072168; PubMed Central PMCID: PMC8769169.
33. The Effect of Anti-IL17 in New-onset Type 1 Diabetes: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04589325>.
34. Waibel M, Wentworth JM, So M, *et al.* Baricitinib and β -Cell Function in Patients with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2140-50. Epub 2023/12/06. doi: 10.1056/NEJMoa2306691. PubMed PMID: 38055252.
35. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, *et al.* Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2151-61. Epub 2023/10/20. doi: 10.1056/NEJMoa2308743. PubMed PMID: 37861217.
36. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, *et al.* Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9790):487-97. Epub 2011/07/02. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60931-8. PubMed PMID: 21719095; PubMed Central PMCID: PMC3191495.
37. Hagopian W, Ferry RJ, Jr., Sherry N, *et al.* Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protégé trial. *Diabetes.* 2013;62(11):3901-8. Epub 2013/06/27. doi: 10.2337/db13-0236. PubMed PMID: 23801579; PubMed Central PMCID: PMC3806608.
38. Yang J, Wei R. The future is on the way: β cell function preservation for type 1 diabetes. *Med.* 2024;5(1):4-6. Epub 2024/01/14. doi: 10.1016/j.medj.2023.11.003. PubMed PMID: 38218175.
39. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, *et al.* Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial:

- metabolic and immunologic features at baseline identify a subgroup of responders. *Diabetes*. 2013;62(11):3766-74. Epub 2013/07/10. doi: 10.2337/db13-0345. PubMed PMID: 23835333; PubMed Central PMCID: PMC3806618.
40. Perdigoto AL, Preston-Hurlburt P, Clark P, *et al*. Treatment of type 1 diabetes with teplizumab: clinical and immunological follow-up after 7 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2019;62(4):655-64. Epub 2018/12/21. doi: 10.1007/s00125-018-4786-9. PubMed PMID: 30569273; PubMed Central PMCID: PMC6402971.
 41. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, *et al*. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-56. Epub 2023/08/22. doi: 10.2337/dc23-0675. PubMed PMID: 37607392.
 42. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, *et al*. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2598-608. Epub 2005/06/24. doi: 10.1056/NEJMoa043980. PubMed PMID: 15972866.
 43. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, *et al*. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1692-8. Epub 2002/05/31. doi: 10.1056/NEJMoa012864. PubMed PMID: 12037148.
 44. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, *et al*. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005;54(6):1763-9. Epub 2005/05/28. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1763. PubMed PMID: 15919798; PubMed Central PMCID: PMC5315015.
 45. Keymeulen B, van Maurik A, Inman D, *et al*. A randomised, single-blind, placebo-controlled, dose-finding safety and tolerability study of the anti-CD3 monoclonal antibody oteplizumab in new-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(2):313-24. Epub 2020/11/05. doi: 10.1007/s00125-020-05317-y. PubMed PMID: 33145642; PubMed Central PMCID: PMC7801303.
 46. Demeester S, Keymeulen B, Kaufman L, *et al*. Preexisting insulin autoantibodies predict efficacy of oteplizumab in preserving residual β -cell function in recent-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(4):644-51. Epub 2015/01/15. doi: 10.2337/dc14-1575. PubMed PMID: 25583753; PubMed Central PMCID: PMC4370324.
 47. Herold KC, Bundy BN, Long SA, *et al*. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-13. Epub 2019/06/11. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. PubMed PMID: 31180194; PubMed Central PMCID: PMC6776880.
 48. Sims EK, Bundy BN, Stier K, *et al*. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583). Epub 2021/03/05. doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980. PubMed PMID: 33658358; PubMed Central PMCID: PMC8610022.
 49. Evans-Molina C, Oram RA. Teplizumab approval for type 1 diabetes in the USA. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):76-7. Epub 2023/01/10. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00390-4. PubMed PMID: 36623518.
 50. Orban T, Bundy B, Becker DJ, *et al*. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):412-9. Epub 2011/07/02. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60886-6. PubMed PMID: 21719096; PubMed Central PMCID: PMC3462593.
 51. Orban T, Bundy B, Becker DJ, *et al*. Costimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: follow-up 1 year after cessation of treatment. *Diabetes Care*.

- 2014;37(4):1069-75. Epub 2013/12/04. doi: 10.2337/dc13-0604. PubMed PMID: 24296850; PubMed Central PMCID: PMC3964491.
52. Linsley PS, Greenbaum CJ, Speake C, Long SA, Dufort MJ. B lymphocyte alterations accompany abatacept resistance in new-onset type 1 diabetes. *JCI Insight*. 2019;4(4). Epub 2019/03/05. doi: 10.1172/jci.insight.126136. PubMed PMID: 30830871; PubMed Central PMCID: PMC6478438.
53. Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, *et al*. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2023;46(5):1005-13. Epub 2023/03/16. doi: 10.2337/dc22-2200. PubMed PMID: 36920087.
54. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, *et al*. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):284-94. Epub 2014/03/14. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70111-6. PubMed PMID: 24622414; PubMed Central PMCID: PMC3957186.
55. Rigby MR, Harris KM, Pinckney A, *et al*. Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2015;125(8):3285-96. Epub 2015/07/21. doi: 10.1172/jci81722. PubMed PMID: 26193635; PubMed Central PMCID: PMC4623571.
56. Gitelman SE, Gottlieb PA, Rigby MR, *et al*. Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013;1(4):306-16. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70065-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70065-2).
57. Gitelman SE, Gottlieb PA, Felner EI, *et al*. Antithymocyte globulin therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: 2 year results of a randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(6):1153-61. Epub 2016/04/08. doi: 10.1007/s00125-016-3917-4. PubMed PMID: 27053235; PubMed Central PMCID: PMC4869699.
58. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, *et al*. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin (ATG) Preserves β -Cell Function and Improves HbA(1c) in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1917-25. Epub 2018/07/18. doi: 10.2337/dc18-0494. PubMed PMID: 30012675; PubMed Central PMCID: PMC6105329.
59. Haller MJ, Long SA, Blanchfield JL, *et al*. Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Preserves C-Peptide, Reduces HbA(1c), and Increases Regulatory to Conventional T-Cell Ratios in New-Onset Type 1 Diabetes: Two-Year Clinical Trial Data. *Diabetes*. 2019;68(6):1267-76. Epub 2019/04/11. doi: 10.2337/db19-0057. PubMed PMID: 30967424; PubMed Central PMCID: PMC6610026.
60. Wilhelm-Benartzi CS, Miller SE, Bruggaber S, *et al*. Study protocol: Minimum effective low dose: anti-human thymocyte globulin (MELD-ATG): phase II, dose ranging, efficacy study of antithymocyte globulin (ATG) within 6 weeks of diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053669. Epub 2021/12/09. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053669. PubMed PMID: 34876434; PubMed Central PMCID: PMC8655536.
61. MELD-ATG: Phase II, Dose Ranging, Efficacy Study of Anti-thymocyte Globulin (ATG) Within 6 Weeks of Diagnosis of Type 1 Diabetes (T1D) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04509791>.
62. Foster TP, Jacobsen LM, Bruggeman B, *et al*. Low-Dose Antithymocyte Globulin: A Pragmatic Approach to Treating Stage 2 Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(2):285-9. Epub 2023/12/20. doi: 10.2337/dc23-1750. PubMed PMID: 38117469.

63. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, *et al.* Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2143-52. Epub 2009/11/27. doi: 10.1056/NEJMoa0904452. PubMed PMID: 19940299; PubMed Central PMCID: PMC6410357.
64. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, *et al.* B-lymphocyte depletion with rituximab and β -cell function: two-year results. *Diabetes Care.* 2014;37(2):453-9. Epub 2013/09/13. doi: 10.2337/dc13-0626. PubMed PMID: 24026563; PubMed Central PMCID: PMC63898764.
65. Linsley PS, Greenbaum CJ, Rosasco M, *et al.* Elevated T cell levels in peripheral blood predict poor clinical response following rituximab treatment in new-onset type 1 diabetes. *Genes Immun.* 2019;20(4):293-307. Epub 2018/06/22. doi: 10.1038/s41435-018-0032-1. PubMed PMID: 29925930; PubMed Central PMCID: PMC6477779.
66. Rituximab-pvvr and Abatacept Vs Rituximab-pvvr Alone in New Onset Type 1 Diabetes [Internet]. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03929601>.
67. Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Dobyszek A, *et al.* Administration of CD4+CD25highCD127- regulatory T cells preserves β -cell function in type 1 diabetes in children. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1817-20. Epub 2012/06/23. doi: 10.2337/dc12-0038. PubMed PMID: 22723342; PubMed Central PMCID: PMC63425004.
68. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Dobyszek A, *et al.* Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high)CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets - results of one year follow-up. *Clin Immunol.* 2014;153(1):23-30. Epub 2014/04/08. doi: 10.1016/j.clim.2014.03.016. PubMed PMID: 24704576.
69. A Prospective Randomized Placebo-Controlled Double Blind Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CLBS03 (Autologous Ex Vivo Expanded Polyclonal Regulatory T-cells) in Adolescents With Recent Onset Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) [Internet]. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02691247>.
70. Izadi M, Sadr Hashemi Nejad A, Moazenchi M, *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):264. Epub 2022/06/21. doi: 10.1186/s13287-022-02941-w. PubMed PMID: 35725652; PubMed Central PMCID: PMC69208234.
71. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, *et al.* C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Jama.* 2009;301(15):1573-9. Epub 2009/04/16. doi: 10.1001/jama.2009.470. PubMed PMID: 19366777.
72. DeClue C, Gonzalez M, Bradley AB, Carranza-Leon BG, Srivastava G. The Latest Trends in the Management of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrines.* 2024;5(4):566-84. PubMed PMID: doi:10.3390/endocrines5040041.
73. Ovalle F, Grimes T, Xu G, *et al.* Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. *Nat Med.* 2018;24(8):1108-12. Epub 2018/07/11. doi: 10.1038/s41591-018-0089-4. PubMed PMID: 29988125; PubMed Central PMCID: PMC6092963.
74. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, *et al.* Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2023;329(12):990-9. Epub 2023/02/25. doi: 10.1001/jama.2023.2064. PubMed PMID: 36826844.
75. Precision Administration of Anti-thymocyte Globulin With or Without Verapamil in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes [Internet]. 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06455319>.

76. Gitelman SE, Bundy BN, Ferrannini E, *et al.* Imatinib therapy for patients with recent-onset type 1 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):502-14. Epub 2021/07/03. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00139-x. PubMed PMID: 34214479; PubMed Central PMCID: PMC8494464.
77. Subramanian S, Khan F, Hirsch IB. New advances in type 1 diabetes. *Bmj.* 2024;384:e075681. Epub 2024/01/27. doi: 10.1136/bmj-2023-075681. PubMed PMID: 38278529.
78. Dejgaard TF, Frandsen CS, Kielgast U, *et al.* Liraglutide enhances insulin secretion and prolongs the remission period in adults with newly diagnosed type 1 diabetes (the NewLira study): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(11):4905-15. Epub 2024/08/28. doi: 10.1111/dom.15889. PubMed PMID: 39192527.
79. Targeting Type 1 Diabetes Using POLyamines (TADPOL): A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Difluoromethylornithine (DFMO) to Preserve Insulin Production in Type 1 Diabetes [Internet]. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05594563>.
80. Clinical Investigation of Efficacy of Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) to Enhance Pancreatic Beta Cell Survival In Type 1 Diabetes by Reducing Endoplasmic Reticulum Stress [Internet]. 2014. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02218619>.
81. Orban T, Farkas K, Jalahej H, *et al.* Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J Autoimmun.* 2010;34(4):408-15. Epub 2009/11/26. doi: 10.1016/j.jaut.2009.10.005. PubMed PMID: 19931408; PubMed Central PMCID: PMC2860016.
82. Chaillous L, Lefèvre H, Thivolet C, *et al.* Oral insulin administration and residual beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: a multicentre randomised controlled trial. *Diabète Insuline Orale group. Lancet.* 2000;356(9229):545-9. Epub 2000/08/19. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02579-4. PubMed PMID: 10950231.
83. Pozzilli P, Pitocco D, Visalli N, *et al.* No effect of oral insulin on residual beta-cell function in recent-onset type I diabetes (the IMDIAB VII). *IMDIAB Group. Diabetologia.* 2000;43(8):1000-4. Epub 2000/09/16. doi: 10.1007/s001250051482. PubMed PMID: 10990077.
84. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, *et al.* Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-76. Epub 2005/04/28. doi: 10.2337/diacare.28.5.1068. PubMed PMID: 15855569.
85. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlig H, *et al.* Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1585-90. Epub 2011/05/26. doi: 10.2337/dc11-0523. PubMed PMID: 21610124; PubMed Central PMCID: PMC3120180.
86. Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2017;318(19):1891-902. Epub 2017/11/23. doi: 10.1001/jama.2017.17070. PubMed PMID: 29164254; PubMed Central PMCID: PMC5798455.
87. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, *et al.* Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9651):1746-55. Epub 2008/09/26. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61309-4. PubMed PMID: 18814906.
88. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, *et al.* Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes.

- Diabetes Care. 2004;27(10):2348-55. Epub 2004/09/29. doi: 10.2337/diacare.27.10.2348. PubMed PMID: 15451899.
89. Diabetes prevention trial – Type 1 Diabetes study group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2002;346(22):1685-91. Epub 2002/05/31. doi: 10.1056/NEJMoa012350. PubMed PMID: 12037147.
 90. Greenbaum CJ, McCulloch-Olson M, Chiu HK, Palmer JP, Brooks-Worrell B. Parenteral insulin suppresses T cell proliferation to islet antigens. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(3 Pt 1):150-5. Epub 2010/06/05. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00674.x. PubMed PMID: 20522167; PubMed Central PMCID: PMC2957543.
 91. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, *et al*. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(15):1541-9. Epub 2015/04/22. doi: 10.1001/jama.2015.2928. PubMed PMID: 25898052.
 92. Assfalg R, Knoop J, Hoffman KL, *et al*. Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2021;64(5):1079-92. Epub 2021/01/31. doi: 10.1007/s00125-020-05376-1. PubMed PMID: 33515070; PubMed Central PMCID: PMC8012335.
 93. Oral Insulin Therapy for Prevention of Autoimmune Diabetes [Internet]. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03364868>.
 94. Ziegler AG, Achenbach P, Berner R, *et al*. Oral insulin therapy for primary prevention of type 1 diabetes in infants with high genetic risk: the GPPAD-POInT (global platform for the prevention of autoimmune diabetes primary oral insulin trial) study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028578. Epub 2019/07/01. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028578. PubMed PMID: 31256036; PubMed Central PMCID: PMC6609035.
 95. Taylor PN, Collins KS, Lam A, *et al*. C-peptide and metabolic outcomes in trials of disease modifying therapy in new-onset type 1 diabetes: an individual participant meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(12):915-25. Epub 2023/11/07. doi: 10.1016/s2213-8587(23)00267-x. PubMed PMID: 37931637.
 96. Walter M, Kaupper T, Adler K, *et al*. No effect of the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1443-8. Epub 2010/04/02. doi: 10.2337/dc09-2297. PubMed PMID: 20357369; PubMed Central PMCID: PMC2890336.
 97. Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, *et al*. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1962-3. Epub 2010/09/02. doi: 10.2337/dc10-0814. PubMed PMID: 20805274; PubMed Central PMCID: PMC2928344.
 98. Groele L, Szajewska H, Szalecki M, *et al*. Lack of effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1). Epub 2021/03/28. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001523. PubMed PMID: 33771763; PubMed Central PMCID: PMC8006832.
 99. De Filippo G, Carel JC, Boitard C, Bougnères PF. Long-term results of early cyclosporin therapy in juvenile IDDM. *Diabetes*. 1996;45(1):101-4. Epub 1996/01/01. doi: 10.2337/diab.45.1.101. PubMed PMID: 8522052.

100. Cook JJ, Hudson I, Harrison LC, *et al.* Double-blind controlled trial of azathioprine in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes*. 1989;38(6):779-83. Epub 1989/06/01. doi: 10.2337/diab.38.6.779. PubMed PMID: 2656346.
101. Gottlieb PA, Quinlan S, Krause-Steinrauf H, *et al.* Failure to preserve beta-cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(4):826-32. Epub 2010/01/14. doi: 10.2337/dc09-1349. PubMed PMID: 20067954; PubMed Central PMCID: PMC2845036.
102. Moran A, Bundy B, Becker DJ, *et al.* Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2013;381(9881):1905-15. Epub 2013/04/09. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60023-9. PubMed PMID: 23562090; PubMed Central PMCID: PMC3827771.
103. Greenbaum CJ, Serti E, Lambert K, *et al.* IL-6 receptor blockade does not slow β cell loss in new-onset type 1 diabetes. *JCI Insight*. 2021;6(21). Epub 2021/11/09. doi: 10.1172/jci.insight.150074. PubMed PMID: 34747368; PubMed Central PMCID: PMC8663550.
104. Piemonti L, Keymeulen B, Gillard P, *et al.* Ladarixin, an inhibitor of the interleukin-8 receptors CXCR1 and CXCR2, in new-onset type 1 diabetes: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(9):1840-9. Epub 2022/05/20. doi: 10.1111/dom.14770. PubMed PMID: 35589610; PubMed Central PMCID: PMC9540558.
105. Radtke MA, Nermoen I, Kollind M, *et al.* Six months of diazoxide treatment at bedtime in newly diagnosed subjects with type 1 diabetes does not influence parameters of β -cell function and autoimmunity but improves glycemic control. *Diabetes Care*. 2010;33(3):589-94. Epub 2009/12/24. doi: 10.2337/dc09-1436. PubMed PMID: 20028939; PubMed Central PMCID: PMC2827514.
106. Investigator- and Subject-blinded, Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy Trial of CFZ533 in Pediatric and Young Adult Subjects With New Onset Type 1 Diabetes (T1DM) [Internet]. 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04129528>.
107. Martin A, Mick GJ, Choat HM, *et al.* A randomized trial of oral gamma aminobutyric acid (GABA) or the combination of GABA with glutamic acid decarboxylase (GAD) on pancreatic islet endocrine function in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2022;13(1):7928. Epub 2022/12/25. doi: 10.1038/s41467-022-35544-3. PubMed PMID: 36566274; PubMed Central PMCID: PMC9790014.
108. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ, *et al.* Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2011;378(9788):319-27. Epub 2011/07/01. doi: 10.1016/s0140-6736(11)60895-7. PubMed PMID: 21714999; PubMed Central PMCID: PMC3580128.
109. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, *et al.* GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366(5):433-42. Epub 2012/02/03. doi: 10.1056/NEJMoa1107096. PubMed PMID: 22296077.
110. Martin S, Herder C, Schloot NC, *et al.* Residual beta cell function in newly diagnosed type 1 diabetes after treatment with atorvastatin: the Randomized DIATOR Trial. *PLoS One*. 2011;6(3):e17554. Epub 2011/03/18. doi: 10.1371/journal.pone.0017554. PubMed PMID: 21412424.
111. Hostrup PE, Schmidt T, Hellsten SB, *et al.* Effect of fenofibrate on residual beta cell function in adults and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised clinical trial.

Diabetologia. 2025;68(1):29-40. Epub 2024/10/31. doi: 10.1007/s00125-024-06290-6. PubMed PMID: 39477880; PubMed Central PMCID: PMCPMC11663161.

112. Rakotoambinina B, Timsit J, Deschamps I, *et al.* Cyclosporin A does not delay insulin dependency in asymptomatic IDDM patients. Diabetes Care. 1995;18(11):1487-90. Epub 1995/11/01. doi: 10.2337/diacare.18.11.1487. PubMed PMID: 8722075.

113. Libman I, Bingley PJ, Becker D, *et al.* Hydroxychloroquine in Stage 1 Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2023;46(11):2035-43. Epub 2023/09/14. doi: 10.2337/dc23-1096. PubMed PMID: 37708415; PubMed Central PMCID: PMCPMC10620539 were reported.

114. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet. 2004;363(9413):925-31. Epub 2004/03/27. doi: 10.1016/s0140-6736(04)15786-3. PubMed PMID: 15043959.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

