

Paweł Niedźwiecki, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Remisja kliniczna cukrzycy typu 1

Clinical remission of type 1 diabetes

STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną, w której dochodzi do destrukcji komórek β wysp trzustkowych. W naturalnym przebiegu schorzenia mamy do czynienia ze stopniową, postępującą w czasie kilku lat redukcją masy komórek β . Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy masa komórek β wydzielających insulinę ulegnie redukcji o około 80–90%. W tym stanie ilość insuliny jest niewystarczająca, aby zapewnić normoglikemię. U wielu pacjentów wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 i rozpoczęciu leczenia insuliną dochodzi do odnowy komórek β i w konsekwencji do zmniejszenia zapotrzebowania na egzogenną insulinę. Zjawisko to określane jest mianem remisji choroby. Dokładne określenie i porównanie częstości występowania remisji w cukrzycy typu 1 jest trudne z powodu niejednoznacznych kryteriów jej rozpoznania. Większość kryteriów remisji uwzględnia następujące parametry: wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), dobowe zapotrzebowanie na egzogenną insulinę, a także stężenie we krwi peptydu C. Wszystkie definicje remisji, choć różnią się przyjętymi kryteriami, podkreślają zachowaną szczątkową sekrecję insuliny, wykazaną pomiarami peptydu C oraz niewielkim zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę. Remisja jest okresem niezwykle pożądanym w cukrzycy typu 1. Wpływa ona korzystnie na wyrównanie metaboliczne cukrzycy, poprawia jakość życia, zmniejsza ryzyko hipoglikemii i prawdopodobnie rozwoju przewlekłych powikłań

schorzenia. W niniejszym opracowaniu podsumowano obecny stan wiedzy z zakresu remisji klinicznej cukrzycy typu 1. (Diabet. Klin. 2013; 2, 5: 185–190)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, remisja kliniczna, intensywna czynnościowa insulinoterapia, immunointerwencja, wysiłek fizyczny

ABSTRACT

In natural history of type 1 diabetes gradual reduction of β -cell mass proceed during several years. Clinically symptoms of diabetes develop when β -cell mass reach state in which insulin secretion will be insufficient to keep glycaemia in normal range. Diabetes occurs when 80–90% of islet cells will be destroyed. Pathogenesis of autoimmune destruction of β -cell is not fully understood. It includes interaction between genetic, environmental factors and appearing autoantibodies. Soon after diagnosis of type 1 diabetes and introducing insulin therapy reduction of exogenous insulin requirement is observed. This phenomenon is called clinical remission. Because of the ambiguous diagnostic criteria, identifying and comparing the frequency of occurrence of remission in type 1 diabetes is difficult. Despite of difference in remission criteria, they all underline residual insulin secretion. Most of remission criteria take into account following parameters: glycated hemoglobin value, daily exogenous insulin requirement and C-peptide serum level. Occurrence of remission is extremely desirable in type 1 diabetes. It influences positively on metabolic control of diabetes, reduces the risk of hypoglycaemia, improves quality of life and probably influence on development of chronic complications. This paper summarizes the current state of knowledge in the field of clinical remission of type 1 diabetes. (Diabet. Klin. 2013; 2, 5: 185–190)

Key words: type 1 diabetes, clinical remission, intensive functional insulin therapy, immunointervention, physical activity

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Niedźwiecki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,

e-mail: niedzwiecki.pawel@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 5, 185–190

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 29.06.2013

Przyjęto do druku: 13.08.2013

Wstęp

Zapadalność na cukrzycę typu 1 zwiększa się z każdym rokiem. Nie wyjaśniono dokładnie etiopatogenezy rozwoju cukrzycy, a co się z tym wiąże przyczyny zwiększonej liczby pacjentów z cukrzycą. Otwarte pozostaje pytanie, czy jest możliwa profilaktyka rozwoju cukrzycy typu 1? A jeśli nie jest możliwa, to czy istnieją czynniki, które mogą sprawić, że chorzy na cukrzycę jak najdłużej będą mogli cieszyć się resztkową sekrecją endogennej insuliny i doświadczać „miesiąca miodowego” (*honeymoon phase*) lub, co aktualnie się obserwuje, „miodowych lat”?

W naturalnym przebiegu cukrzycy stopniowo dochodzi do redukcji masy komórek β . Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy masa komórek wydzielających insulinę osiągnie punkt, w którym stężenie insuliny jest niewystarczające, aby utrzymać właściwy poziom glikemii. U wielu pacjentów wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy i wdrożeniu insulinoterapii dochodzi do odnowy komórek β . Zjawisko to określa się mianem remisji choroby.

Choć wiedza o możliwości pojawienia się okresu remisji u osób z nowo wykrytą cukrzycą jest coraz większa, zarówno wśród personelu medycznego, jak i wśród pacjentów, nadal istnieje deficyt wiedzy z zakresu czynników warunkujących jej wystąpienie oraz czasu trwania. W piśmiennictwie pojawia się wiele poglądów i hipotez usiłujących wytłumaczyć mechanizm zjawiska remisji cukrzycy.

Częstość występowania remisji szacowana jest od kilku do prawie 90% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 [1]. Zwykle pojawia się między 3. a 6. miesiącem trwania choroby [1–3]. Charakteryzuje się niewielkim zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę, przy utrzymaniu normoglikemii. Remisję można podzielić na całkowitą i częściową. W pierwszym przypadku możliwe jest zaprzestanie leczenia insuliną, a w drugim zredukowanie dawki dobowej do ilości poniżej 0,3 j./kg mc. przy zachowaniu normoglikemii. Jednak całkowite zaprzestanie insulinoterapii prowadzi do szybkiego wyczerpania zdolności komórek β do produkcji insuliny i nie jest zalecaną opcją terapeutyczną [4–6]. Większość kryteriów remisji uwzględnia następujące parametry: wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (liczba jednostek/kg masy ciała/dobę), a także stężenie we krwi peptydu C [1, 2, 4, 7–10]. Dokładne określenie częstości występowania remisji w różnych populacjach jest utrudnione ze względu na przyjmowane różne jej kryteria. W wielu publikacjach kryterium remisji jest osiągnięcie dobowego zapotrzebowania na insulinę poniżej 0,5 jednostki na kilogram masy ciała oraz wartość HbA_{1c} (w zależności od badania) w zakresie 6–7,5% [1, 8, 9, 11].

W wielośrodkowym badaniu *Hvidoere* remisję określono jako stan, w którym wskaźnik, wyznaczony przez dawkę insuliny i HbA_{1c} , był mniejszy niż 9%. Obliczeń dokonano na podstawie wzoru: aktualna wartość $HbA_{1c} + [4 \times \text{dobowa dawka insuliny (j./kg/24 h)}$]. Obliczona wartość wskaźnika skorygowanej HbA_{1c} poniżej 9% najlepiej koresponduje z szacowaną wartością peptydu C, opierając się na danych uzyskanych z badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) [12].

Etiopatogeneza rozwoju remisji klinicznej cukrzycy typu 1

Wśród głównych mechanizmów odpowiedzialnych za pojawienie się okresu remisji wymienia się regenerację komórek β , związaną z rozpoczęciem insulinoterapii u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [13, 14]. Iniekcje egzogennej insuliny, redukując toksyczny wpływ hiperglikemii (glukotoksyczność), sprzyjają odnowie endogennej produkcji insuliny. Hiperglikemia jest czynnikiem wpływającym na aktywację procesów metabolicznych, immunologicznych, a także prowadzącym do nasilenia stresu oksydacyjnego [16–18]. Glukotoksyczność poprzez wpływ na oligomeryzację białek proapoptotycznych (Bax), wzrost ilości cytochromu C oraz aktywację kaspazy-3 nasila apoptozę komórek β wysp trzustkowych. Dochodzi do zmniejszenia ekspresji glukokinazy oraz produkcji adenosynotrifosforanu (ATP), prowadząc do spadku wydzielania insuliny [15–17]. Stres oksydacyjny jest czynnikiem wpływającym na destrukcję komórek β . Jest on następstwem zaburzenia równowagi między produkcją a usuwaniem wysoce reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). U chorych na cukrzycę z jednej strony obserwuje się nasilenie generacji ROS, z drugiej natomiast upośledzenie mechanizmów antyoksydacyjnych. Nadmiar ROS prowadzi do peroksydacji lipidów, białek, kwasów nukleinowych. W konsekwencji ulegają inaktywacji niektóre enzymy (katalaza, peroksydaza glutationu, dysmutaza nadtlenkowa) [18, 19]. Stres oksydacyjny jest czynnikiem wpływającym również na retikulum endoplazmatyczne (ER, *endoplasmic reticulum*) komórek β . Retikulum endoplazmatyczne poprzez udział w potranslacyjnej modyfikacji i składaniu cząstek białkowych wpływa na produkcję i sekrecję insuliny. Jej prawidłowe działanie warunkuje przeżycie komórek β wysp trzustkowych [20]. Zatem szybka redukcja hiperglikemii i ograniczenie procesów, które są przez nią indukowane, może istotnie wpłynąć na regenerację komórek β . Wczesne rozpoczęcie podawania egzogennej insuliny jest podstawową metodą wpływającą na zwiększenie szansy wystąpienia okresu remisji [21, 22].

Antyoksydanty

Biorąc pod uwagę mechanizmy wpływające na regenerację i ochronę komórek β , poszukuje się preparatów, które zwiększałyby szanse na wystąpienie okresu remisji. Jedną z takich substancji jest nikotynamid, zaliczany do grupy antyoksydantów, który chroni przed toksycznym wpływem tlenu azotu również komórki β . Choć pojawiają się publikacje potwierdzające wpływ nikotynamidu na wystąpienie remisji, nadal za mało jest dowodów, aby wprowadzić leczenie nikotynamidem jako rutynowe przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 [23]. W badaniu Hoorensa zauważono, że w badaniach *in vitro* nikotynamid może chronić komórki β przed nekrozą, ale nie przed indukowaną przez cytokiny apoptozą [24]. Pojawiły się również doniesienia o potencjalnym wpływie nikotynamidu na zmniejszenie częstości występowania cukrzycy [25]. Jednak w wielośrodkowym, prospektywnym, podwójnie zaślepionym badaniu *The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial* (ENDIT) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w prewencji cukrzycy typu 1 oraz istotnej poprawy funkcji wydzielniczej komórki β [26]. Podobny, również nie do końca satysfakcjonujący, wpływ na komórki β i wystąpienie okresu remisji ma podawanie pacjentom innego antyoksydanta — witaminy E [27].

Insulinosekrecja i insulinowrażliwość

Występowanie remisji cukrzycy typu 1 zwykle wiąże się z poprawą resztkowej sekrecji insuliny wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy i wdrożeniu insulinoterapii. W wielu publikacjach wykazano, że u pacjentów, u których wystąpiła remisja, obserwowano lepsze wydzielanie endogennej insuliny [2, 28, 29]. Najlepszą insulinosekrecję obserwuje się w 3. miesiącu trwania choroby, czyli w okresie, kiedy częstość występowania remisji jest największa. Poprawa wydzielania insuliny w tym okresie jest spowodowana ustąpieniem ostrej fazy zapalnej wysp trzustkowych. Jednak nie tylko poprawa sekrecji insuliny jest czynnikiem sprawczym wystąpienia okresu remisji. Biorąc pod uwagę wzajemny wpływ insulinosekrecji i insulinowrażliwości na utrzymanie homeostazy glukozy, można podejrzewać, że wystąpienie remisji jest również związane z poprawą insulinowrażliwości w pierwszych miesiącach od rozpoznania choroby. Szadkowska i wsp. wykazali, że w grupie pacjentów, u których wystąpiła remisja kliniczna cukrzycy, obserwowano zwiększoną wrażliwość na insulinę, ocenianą metodą klamry hiperinsulinemiczno-normoglikemicznej (według DeFronzo) [30]. Podobne wnioski przedstawili Yki-Yarvinen i Koivisto, którzy stwierdzili, iż w grupie pacjentów, u których wystąpiła remisja cukrzycy, wzrost insulinowrażliwości był o 40% większy niż u pacjentów bez remisji [31]. W badaniach

Hramiaka i wsp. pojawienie się remisji wiązało się ze zwiększoną sekrecją insuliny i zwiększeniem insulinowrażliwości, natomiast ustąpienie remisji skojarzone było z narastającą insulinopornością [32].

Cechy osobnicze i czynniki metaboliczne

Oprócz wymienionych mechanizmów insulinosekrecji i insulinowrażliwości nawzajem na siebie wpływających, poszukuje się związku z okresem remisji innych parametrów, prostych w analizie i powszechnie dostępnych, takich jak czynniki antropometryczne oraz metaboliczne, których analiza mogłaby pomóc oszacować prawdopodobieństwo wystąpienia remisji choroby u danego pacjenta.

Wśród czynników mogących wpływać na pojawienie się remisji można wymienić płeć. Według niektórych autorów dłuższa remisja występuje u chłopców [33–35]. W innych publikacjach zwraca się uwagę na wyższe stężenie peptydu C u dziewcząt w pierwszym roku trwania choroby [36]. W badaniach własnych nie wykazano związku płci z występowaniem remisji [37]. Wobec sprzecznych danych pochodzących z piśmiennictwa aktualnie jednoznaczna ocena wpływu płci na remisję nie jest możliwa.

Czynnikiem modulującym przebieg remisji może być wiek w momencie zachorowania. Większość autorów podkreśla związek między wiekiem a resztkową sekrecją insuliny wyrażoną wartością peptydu C w surowicy krwi w pierwszym roku trwania choroby. Obserwuje się niższe stężenie peptydu C u młodszych pacjentów [8, 10, 33, 36]. Remisję częściej obserwuje się w grupie starszych chorych, a czas jej trwania często jest dłuższy [9, 10, 33]. Zespół badawczy Bonfantiego i Bognettiego stwierdził częstsze występowanie remisji w grupie osób po okresie dojrzewania i u młodych dorosłych. Podkreślił możliwość zaangażowania różnych mechanizmów w rozwój okresu remisji, postulując w grupie dzieci przed okresem dojrzewania większy udział utraty insulinosekrecji, natomiast w grupie starszych pacjentów istotne obniżenie insulinowrażliwości [2].

W doniesieniach naukowych podkreśla się związek masy ciała z wystąpieniem remisji. W grupie pacjentów z remisją obserwuje się wyższą wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) w porównaniu z osobami, u których remisja nie wystąpiła [7, 10, 38]. Wydaje się, że utrata masy ciała przed zachorowaniem ma większy związek z wystąpieniem remisji niż wartość bezwzględna masy ciała przy rozpoznaniu choroby. W badaniach własnych grupy z remisją i bez remisji nie różniły się wartością BMI. Natomiast istotna dla wystąpienia okresu remisji była wielkość utraty masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy [37]. Niższą wartość BMI przy rozpoznaniu cukrzycy oraz większą utratę masy ciała przed zachorowaniem można traktować

jako pośredni parametr wskazujący na bardziej nasilone zaburzenia metaboliczne, przewagę procesów katabolicznych i w sposób pośredni większą utratę funkcji komórek β trzustki.

Omawiając czynniki wpływające na wystąpienie remisji, nie można pominąć stanu metabolicznego pacjenta przy rozpoznaniu choroby. Obecność kwasicy w momencie rozpoznania cukrzycy związana jest z niską resztkową sekrecją insuliny i znaczną dysfunkcją komórek β . Determinuje ona rzadsze występowanie okresu remisji [1, 35, 39]. Podobnie dłuższy czas występowania typowych objawów klinicznych wiąże się z rzadszą obecnością remisji i krótszym czasem jej trwania [1]. Obserwacje innych czynników metabolicznych w momencie rozpoznania cukrzycy nie przynoszą już tak jednoznacznych danych. Część autorów uważa, że wysoka wartość HbA_{1c} przy rozpoznaniu cukrzycy wiąże się z rzadszym występowaniem okresu remisji [40]. Podobną obserwację poczyniono w badaniach własnych, w których niższa wartość HbA_{1c} przy rozpoznaniu cukrzycy wiązała się z wystąpieniem wczesnej remisji (kilka dni po rozpoznaniu choroby) [41]. Zależność ta nie potwierdziła się podczas oceny związku pomiędzy wartościami HbA_{1c} a wystąpieniem remisji w 3. miesiącu po rozpoznaniu cukrzycy [37].

Aktywność fizyczna i nikotynizm

Wśród parametrów modyfikowalnych związanych z okresem remisji należy wymienić aktywność fizyczną oraz nałogi, takie jak palenie tytoniu.

Palenie tytoniu może wpływać istotnie na wzrost wartości glikemii w grupie pacjentów z cukrzycą. Jednym z mechanizmów pogarszających kontrolę glikemii jest wpływ na hormony kontregulujące, działające przeciwstawnie do insuliny. Palenie tytoniu jest także czynnikiem związanym z nasileniem insulinooporności oraz zmniejszającym wydzielanie insuliny z komórek β . Biorąc pod uwagę wymienione następstwa palenia tytoniu, nie jest zaskakujący fakt, iż w grupie osób palących obserwuje się rzadsze występowanie remisji oraz krótszy czas jej trwania [42].

Kolejnym czynnikiem mogącym przyczynić się do wydłużania okresu remisji jest podejmowana przez pacjentów regularna aktywność fizyczna. Systematyczny trening fizyczny przyczynia się do poprawy dystrybucji glukozy w tkankach, nasila aktywność antyoksydantów, działa przeciwzapalnie. Zjawiska te warunkują poprawę wrażliwości tkanek na działanie insuliny, pozwalając na redukcję dziennego zapotrzebowania na insulinę, oraz promują regenerację komórek β wysp trzustki [43, 44]. Długie (kilkuletnie) okresy remisji często obserwuje się w grupie pacjentów, którzy podejmują aktywność fizyczną noszącą znamiona treningu sportowego [37, 45].

Immunointerwencja

Poza wymienionymi wyżej czynnikami i próbami ich modyfikacji metodą mogącą wpłynąć na wystąpienie okresu remisji jest immunointerwencja i podawanie środków immunosupresyjnych. Wśród leków, których wpływ analizowano, a które mają aktualnie jedynie wartość historyczną, należy wymienić kortykosteroidy, cyklosporynę i azatioprynę. Z nowszych substancji badano: przeciwciała monoklonalne, alefacept i DiaPep277.

Kortykosteroidy, pomimo działania przeciwzapalnego i immunomodulującego, nie prowadzą do zwiększenia masy komórek β , a dodatkowo przyczyniają się do wzrostu insulinooporności [46], ponadto przewlekłe stosowane mogą znacznie pogarszać kontrolę glikemii.

Lekiem, który wpływa na częstość występowania remisji klinicznej u chorych na cukrzycę typu 1, jest cyklosporyna A [47]. Wykazano związek między czasem trwania remisji a wielkością dawki cyklosporyny [48]. Jednak nie stwierdzono wzrostu częstości remisji oraz stężenia peptydu C w przypadku małych dawek leku [3]. Ponadto zaobserwowano, że efekt, który uzyskano po wdrożeniu cyklosporyny, szybko zanikał po zaprzestaniu leczenia [49]. Nie bez znaczenia pozostają działania niepożądane cyklosporyny oraz jej nefrotoksyczność, co sprawiło, że lek ten aktualnie nie ma zastosowania istotnego w praktyce klinicznej.

Azatiopryna okazała się kolejnym lekiem immunosupresyjnym, który może wydłużać okres remisji, stymulować resztkową sekrecję komórek β , hamować produkcję przeciwciał przeciwinsulinowych [50]. W kilku randomizowanych badaniach uzyskano poprawę sekrecji endogennej insuliny, umożliwiającą całkowite odstawienie insuliny egzogennej, jednak jedynie w niewielkiej grupie pacjentów remisję udało się utrzymać przez kolejny rok [51, 52]. Azatiopryna dołączyła do preparatów, którym nie poświęca się większej uwagi w zakresie przydatności klinicznej w indukowaniu i wydłużeniu okresu remisji w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1.

W patogenezie rozwoju cukrzycy istotną rolę ogrywają limfocyty T. Przeciwciała anti-CD3 są w ostatnich latach obiektem wielu badań. Z ich zastosowaniem w terapii cukrzycy typu 1 wiąże się duże nadzieje. W badaniu Kevan i wsp. zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-CD3 istotnie poprawiało insulinosекреcję i wpływało na częstsze wystąpienie i wydłużenie okresu remisji [53]. Jednak po podaniu przeciwciał monoklonalnych przy rozpoznaniu choroby efekt utrzymywał się około roku, następnie zrównywał się z grupą otrzymującą placebo. W związku z krótkotrwałym efektem terapii podjęto kolejne badania, w których przeciwciała monoklonalne podaje się przy rozpoznaniu cukrzycy oraz po pół roku w nadziei, iż efekt leczenia będzie utrzymywał się dłużej.

Poza wymienionymi wyżej preparatami badaniami objęte są również substancje takie jak alefacept (białko złożone z cząsteczki CD58/LFA-3 i ludzkiej IgG) czy DiaPep277, których działanie ma zatrzymać lub spowolnić proces destrukcji komórek β wysp trzustkowych oraz poprawić sekrecję insuliny [54, 55]. DiaPep277 jest cząsteczką składającą się z 24 aminokwasów uzyskanych z fragmentu białka szoku termicznego (HSP60), wykazującą działanie immunomodulujące, wpływające na limfocyty T. Na podstawie dotychczasowych wyników badań stwierdzono wyższe wartości peptydu C w grupie pacjentów otrzymujących DiaPep277 [56, 57]. Na ostateczne wyniki prowadzonych badań klinicznych trzeba jeszcze poczekać.

Podsumowanie

Występowanie remisji klinicznej cukrzycy typu 1 jest zjawiskiem złożonym, na który wpływa wiele czynników. Wiadomo, że gdy funkcja komórki β jest zachowana, oddziałuje to na poprawę wyrównania metabolicznego osoby z cukrzycą, poprawę jakości życia, mniejszą częstość ostrych powikłań oraz prawdopodobnie rzadsze występowanie przewlekłych powikłań choroby. Nadal jednak nie wiadomo, na ile remisja kliniczna choroby wywołana po wdrożeniu insulinoterapii oraz modyfikacji stylu życia może być równoważna z okresem remisji indukowanym leczeniem immunosupresyjnym lub inną formą farmakoterapii. Na ile uda nam się poznać i wpłynąć na okres remisji w cukrzycy typu 1? Niezależnie od różnych spekulacji niezbędne są dalsze badania nad tym fenomenem w celu stworzenia nowych perspektyw leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 i jeszcze lepszego komfortu ich życia.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Abdul-Rasoul M., Habib H., Al-Khouly M. "The honeymoon phase" in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration and influential factors. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 101–107.
- Bonfati R., Boggetti E., Meschi F., Brunelli A., Riva M.C. Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetologica* 1998; 35 (91–95).
- Hramiak I.M., Dupre J., Finegood D.T. Determinants of Clinical Remission in Recent-Onset IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 125–132.
- Scholn A., Berne C., Schvarcz E., Karlsson F.A., Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *Journal of Internal Medicine* 1999; 245: 155–162.
- DCCT, Effect of intensive Therapy on Residual B-cell Function in Patients with Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 517–523.
- Krokowski M., Bodalski J. Zastosowanie insuliny w prewencji cukrzycy typu 1. *Diabetologia Polska* 1995; 2: 293.
- Scholn A., Tornt C., Nystrom L., Berne C., Arnqvist H., Blohme G. Normal weight promotes remission and low number of islet antibodies prolong the duration of remission in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21: 447–455.
- Couper J.J., Hudson I., Werther G.A., Warne G.L., Court J.M. Factors predicting residual B-cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1991; 11 (9–16).
- Chase H.P., MacKenzie T.A., Burdick J., Fiallo-Scharer R., Walravens P. Redefining the clinical remission period in children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 16–19.
- Chlout N.C., Hanifi-Moghaddam P., Aabenhus-Andersent N., Alizadeh B.Z., Saha M.T., Knip M. Association of immune mediators at diagnosis of type 1 diabetes with later clinical remission. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 512–520.
- Muhammad B.J., Swift P.G.F., Raymond N.T., Botha J.L. Partial remission phase of diabetes in children younger than age 10 years. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80: 367–369.
- Mortensen H.B., Hougaard P., Swift P. i wsp. New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1384–1390.
- Unger R.H., Grundy S. Hyperglycemia an inducer as well as consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implication for management of diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 119–121.
- Rossetti L., Giaccari A., Defronzo R. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610–630.
- Kim W.-H., Lee J.W., Suh Y.H. i wsp. Exposure to Chronic High Glucose Induces B-Cell Apoptosis Through Decreased Interaction of Glucokinase With Mitochondria: Downregulation of Glucokinase in Pancreatic B-Cells. *Diabetes* 2005; 54: 2602–2611.
- Han D., Yang B., Claycombe K.J., Yu S.-W., Kim E.-K. Glucotoxicity-induced apoptosis and suppression of cell proliferation in pancreatic beta-cells. *The FASEB Journal* 2008; 22: 1095.
- Garcia-Ocaña A., Alonso L.C. Glucose Mediated Regulation of Beta Cell Proliferation. *The Open Endocrinology Journal* 2010; 4: 55–65.
- Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *Diabetes* 2005; 54: 1615–1625.
- King G.L., Loeken M.R. Hyperglycemia-induced oxidative stress in diabetic complications. *Histochem. Cell Biol.* 2004; 122: 333–338.
- Araki E., Oyadomari S., Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic beta-cells and diabetes mellitus. *Exp. Biol. Med.* 2003; 228: 1213–1217.
- Mirouze J., Selam J.L., Pham T.C. Sustained insulin-induced remissions of juvenile diabetes by means of an external artificial pancreas. *Diabetologia* 1978; 14: 223.
- Ali M.A., Dayan C.M. The importance of residual endogenous beta-cell preservation in type 1 diabetes. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2009; 9: 248–253.
- Elliot R.B., Chase H.P. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia* 1991; 34: 362–365.
- Hoorens A., Pipeleers D. Nicotinamide protects human beta cells against chemically-induced necrosis, but not against cytokine-induced apoptosis. *Diabetologia* 1999; 42: 55–59.
- Elliott R.B., Pilcher C.C., Stewart A., Ferguson D., McGregor M.A. The use of nicotinamide treatment in the prevention of type 1 diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.* 1993; 696: 333–341.
- European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomized controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925–931.
- Pozzilli P., Visalli N., Cavallo M.G. i wsp. Vitamin E and nicotinamide have similar effects in maintaining residual beta cell function in recent onset insulin-dependent diabetes (the IMDIAB IV study). *Eur. J. Endocrinol.* 1997; 137: 234–239.

28. Lombardo F, Valenzise M., Wasniewska M. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr. Metab.* 2002; 15: 246–251.
29. Bodalski J., Zamysłowska A., Andrzejewski W., Młynarski W. Stężenie peptydu-C a remisja kliniczna w pierwszym roku trwania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci. *Przegl. Pediatr.* 2003; 33: 149–153.
30. Szadkowska A., Pietrzak I., Zmysłowska A., Bodalska-Lipińska J., Bodalski J. Wrażliwość na insulinę — znaczenie w remisji klinicznej cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży. *Przegl. Pediatr.* 2006; 36: 205–209.
31. Yki-Jarvinen H., Koivisto V. Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 224–230.
32. Hramiak I.M., Dupre J., Finegood D.T. Determinants of clinical remission in recent-onset IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 125–132.
33. Dost A., Herbst A., Kintzel K. i wsp. Shorter Remission Period in Young Versus Older Children with Diabetes Mellitus Type 1. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2007; 115: 33–37.
34. Holl R.W., Hecker W., Grabert M. Higher insulin requirement in girls compared to boys: remission phase in 878 pediatric patients with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41 (S1): A249.
35. Böber E., Dündar B., Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14: 435–441.
36. Schiffrin A., Suissa S., Weitzner G., Poussier P., Lalla D. Factors predicting course of beta-cell function in IDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 997–1001.
37. Niedźwiecki P., Kasprzak M., Uruska A. i wsp. Czynniki warunkujące wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetol. Prakt.* 2009; 10: 49–57.
38. Martin S., Pawłowski B., Greulich B., Ziegler A.G., Mandrup-Polsen T., Mahon J. Natural Course of Remission in IDDM During 1st Yr after Diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 66–74.
39. Komulainen J., Lounamaa R., Knip M., Kaprio E.A., Akerblom H.K. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual B cell function. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75: 410–415.
40. Örtqvist E., Falorni A., Scheynius A., Persson B., Lernmark Å. Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1166–1171.
41. Sporna A., Uruski P., Pelczar A. i wsp. Lower initial HbA1c value predicts early beginning of partial remission phase in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Eur. J. Med. Res.* 2006; 11 (supl. II): 64.
42. Pilacinski S., Adler A.I., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Gawrecki A., Wierusz-Wysocka B. Smoking and other factors associated with short-term partial remission of type 1 diabetes in adults. *Diabet. Med.* 2012; 29: 464–469.
43. Hayes C., Kriska A. Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J. Am. Diet. Assoc.* 2008; 108: S19–S23.
44. Goodyear L. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu. Rev. Med.* 1998; 49: 235–261.
45. Koivisto V.A., Leirisalo-Repo M., Ebeling P. i wsp. Seven Years of Remission in a Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 990–995.
46. Heinze E. Immunoglobulins in children with autoimmune diabetes mellitus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996; 11: 37–44.
47. Assan R., Feutren G., Sirmaj J. i wsp. Plasma C-peptide levels and clinical remission in recent-onset type 1 diabetic patients treated with cyclosporin A and insulin. *Diabetes* 1990; 39: 768–774.
48. Levy-Marschal C., Czernichow P. Cyclosporin A in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset: a pilot study in children. *Horm. Res.* 1988; 29: 177–184.
49. Dupre J., Stiller C., Gent M. i wsp. Clinical trials of cyklosporin in IDDM. *Diabetes Care* 1988; 11: 37–44.
50. Shamkhalova M.S., Abugova I.A., Shishko P.I. i wsp. Effect of azathioprine on immunologic parameters in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Probl. Endokrinol.* 1993; 39: 16–20.
51. Silvestrin J., Mac Laren N., Riley W., Spillar R., Radj Enovic D., Johnson S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 1988; 319: 599–604.
52. Harrison L.C., Colman P.G., Dean B., Baxter R., Martin F.I. Increase in Remission Rate in Newly Diagnosed Type I Diabetic Subjects Treated with Azathioprine. *Diabetes* 1985; 34: 1306–1308.
53. Herold K.C., Hagopian W., Auger J.A. i wsp. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *NEJM* 2002; 346: 1692–1698.
54. Cernea S., Dobreanu M., Raz I. Prevention of type 1 diabetes: today and tomorrow. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010; 26: 602–605.
55. Pozzilli P., Leslie R.D. New prospects for immunotherapy at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 299–301.
56. Eldor R., Kassem S., Raz I. Immune modulation in type 1 diabetes mellitus using DiaPep277: a short review and update of recent clinical trial results. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2009; 25: 316–320.
57. Huurman V.A., Meide P.E.V.D., Duinkerken G. i wsp. Immunological efficacy of heat shock protein 60 peptide DiaPep277 therapy in clinical type I diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 152: 488–497.