

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Može li se Tip 1 dijabetesa prevenirati ?

How Could We Prevent Type 1 Diabetes ?

Ljiljana Šaranac

Medicinski fakultet, Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija
Faculty of Medicine, Nis, University of Nis, Serbia

Sažetak Učestalost Tipa 1 dijabetesa melitusa (T1DM) dostiže pandemijske razmere, a povećanje incidencije je najveće u kategoriji najmlađe dece. Iako se bolest uspešno leči egzogenom primenom insulina, ne može se izlečiti. Oboljenje je rezultat sadejstva genetskih i faktora sredine, kao i endogenih faktora. Jasno je da je pritisak faktora sredine na genetski sklonu individuu pojačan i da tu treba tražiti mogućnosti prevencije. Primarna prevencija otkrivanjem genetski sklonih individua još na rođenju i primenom vakcina protiv dijabetogenih virusa, eradicacija enterovirusa u trudnica, ili eliminacijom pojedinih nutrijenata, optimalnim unosom vitamina D, primenom oralnog insulina, do sada nije smanjila učestalost oboljevanja. Novi biomarkeri predikcije T1DM omogućiće razvoj uspešnijih strategija prevencije. Skrining na pojavu jednog ili više autoantitela na ćelije ostrvaca kod dece iz rizičnih porodica u trećoj godini, otkriva onu decu koja su kandidati za intervencijske studije. Podesan period za sekundarnu prevenciju je i faza remisije T1DM kada je još uvek očuvana rezidualna funkcija β ćelija, te se može primeniti produženje ovog povoljnog perioda primenom insulinskog senzitivizera, metformina.

Cljučne reči: Tip 1 dijabetesa, predikcija, prevencija, autoantitela, remisija, metformin

Summary Type 1 diabetes mellitus (T1DM) incidence is reaching pandemic proportions, with the most prominent change in the category of the youngest children. Exogenous insulin application is so far unique successful therapy, but permanent cure is still unavailable. It is an example of multifactorial autoimmune disease, resulting from complex interplay of genetic, endogenous and environmental factors. The pressure of exogenous, preventable factors is evident and responsible for the increasing incidence. Primary prevention by identification and elimination of environmental triggers that included eradication of maternal viral infection or nutrient modulation, optimal vitamin D intake, oral induction of tolerance to insulin, was unfortunately inefficient. New biomarkers for diabetes prediction will allow development of more successful prevention strategies. Autoantibodies detection at age of 3 years, in children from susceptible families discovers candidates for new interventional studies. Remission phase in T1DM is period favorable for secondary prevention with the use of insulin sensitizer, metformin.

Key words: Type 1 Diabetes, prediction, prevention, autoantibodies, remission, metformin

Uvod

Dvadesetih godina prošlog veka dijabetes kod dece bio je retko i smrtonosno oboljenje. Otkriće insulina izmenilo je prognozu insulin zavisne forme bolesti ili „juvenilnog dijabetesa“, kako se tada nazivao. Osamdesetih godina, kada je autorka ovog teksta bila specijalizant, predviđanja svetskih eksperata bila su veoma optimistična; „Dijabetes će do 2000. god. biti izlečivo oboljenje koje će biti moguće i prevenirati“. Nažalost, i u novom milenijumu, možemo reći da se dijabetes uspešno leči nadoknadom insulina, ali se ne može izlečiti. Porast učestalosti Tipa 1 dijabetesa dostiže zabrinjavajuće razmere. I najgora predviđanja su prevaziđena kada je u pitanju kategorija najmanje dece. Epidemiološke studije sugerišu na taj način promenu uticaja faktora sredine koji su preventabilni. Do danas etiologija dijabetesa ostaje nerazsvetljena, iako je dosta učinjeno u razjašnjenju imunogenetskog, metaboličkog i kliničkog

sleda događaja. Poznati su sve sitniji detalji u vezi genetske sklonosti i potencijalnih faktora sredine, ali izlečenje i efikasna prevencija i dalje su nedostižni.

Cilj i metod rada:

utvrditi pregledom aktuelne literature koje se preventivne metode koriste u svetu kada je u pitanju Tip 1 dijabetesa kod dece i može li se on prevenirati.

Definicija:

Tip 1 dijabetesa melitusa (T1DM) je endokrini i metabolički poremećaj koji nastaje autoimunskom destrukcijom β ćelija pankreasa. Stanje hronične hiperglikemije izazvano je apsolutnim ili relativnim nedostatkom insulina, a postaje

manifestno kada više od 70% ćelija bude uništeno autoimunskim insulinitisom (1). Egzogeno primena insulina je za sada jedini lek. Poremećaj glikoregulacije postepeno vodi do komplikacija na krvnim sudovima (mikro i makroangiopatije) koje narušavaju zdravlje i skraćuju životni vek. Kada se T1DM otkrije u detinjstvu pred detetom i porodicom je mnogo decenija insulinske terapije, borbe sa akutnim i hroničnim komplikacijama i strepnje oko ishoda bolesti. Kao i ostale organ-specifične autoimunske bolesti T1DM je multifaktorijski oboljenje izazvano sadejstvom genetskih i faktora sredine u određenom vulnerabilnom periodu svake jedinke ponaosob.

Predikcija T1DM

Da bi se T1DM mogao prevenirati potrebno ga je predvideti i imati pouzdane biomarkere predikcije. Takođe, treba znati da T1DM nije jedinstveno i homogeno oboljenje i da postoje različiti podtipovi: Tip1a, izazvan je autoimunskim mehanizmima, a Tip1b, toksičnom destrukcijom β ćelija. U prvom podtipu registruje se infiltracija ostrvaca limfocitima, u serumu se detektuju autoantitela na komponente ostrvaca i insulin, početak je nagao, ali pacijenti su insulin senzitivni, imaju izvesnu rezidualnu funkciju i ulaze u remisiju po uvođenju insulinske terapije. Drugi podtip nema imunološke markere, β ćelije su potpuno uništene, te je početak fulminantan, nema sačuvane rezidualne funkcije tj. destrukcija ostrvaca je potpuna, te nema ni remisije (1-7). Publikovani su podaci o epidemijskoj pojavi ovog podtipa kod dece nakon upotreba žitarica zaraženih rodenticidima (8).

Prvi podtip ima i sporiju, stabilniju varijantu u oni koji je imaju, sa lakoćom i bez velikih lišavanja postižu odličnu glikoregulaciju i dobru metaboličku kontrolu. To je tzv. LADY tip (Latentni autoimunska dijabetes mladih). Progresija je spora, a prognoza mnogo bolja od nestabilne, „brittle“ varijante sa velikim oscilacijama glikemije u toku istog dana. U poslednje vreme, pedijatri se suočavaju sa konvergencijom ranije 2 potpuno odvojena fenotipa; novo-otkrivena deca sa T1DM imaju sve češće tzv. „hibridni tip“, sa mešovitim karakteristikama Tipa 1 i Tipa 2 dijabetesa. Deca su sa viškom TM ili čak gojazna, ubrzanog su rasta, a ne mršava i dehidrisana, što je ranije bio slučaj, nisu izrazito sklona ketozi i nisu izrazito insulin zavisna, ali opet ne mogu bez egzogenog insulina. Remisija se uz zdrave navike brzo postiže i dugo traje (6,7).

Dakle, videli smo da je i sam Tip 1 heterogene prirode i da će se razlikovati i po markerima predikcije i po tipu prevencije.

Genetski markeri predikcije

Da bi se bolest prevenirala, mora se predvideti. Genetska sklonost determinisana je genima koji određuju imunoreaktivnost i to haplotipovima HLA klase II na kratkom kraku hromozoma 6, posebno HLA-DR (DR3/4) i HLA-DQ (DQ8). Najjaču sklonost daju: DRB*03:01-DQB1*02:01 (DR3-DQ2) i DRB1*03:02 (DR4-DQ8) (9). Ipak, priroda bolesti je poligena i mnogi geni koji ne

pripadaju MHC sistemu nose rizik od oboljevanja. To su PTPN22 gen (protein tirozin fosfataza 22), CTLA-4 (citotoksičnim limfocitima-pridružen protein 4), IL-2 receptor (SD25), lecitinu sličan gen (KIA0035), ERBB3e. Genetski konzorcijum je genomskim studijama identifikovao 55 lokusa van MHC sistema (10). PTPN22 lokus je limfoidna tirozin fosfataza lociran na hromozomu 1p13. Bitan je za T ćelijsku signalizaciju. Citotoksični T limfocitni antigen 4 (CTLA-4) negativni je regulator T ćelijske funkcije nađen na hromozomu 2q33. Insulinski gen na hromozomu 11p15 je takođe gen-kanidat i to: INS/VNTR (varijabilni broj ponovljenih tandem), a reguliše insulinsku ekspresiju u timusu. Pored pomenutih, ostali geni koji mogu predstavljati markere za genetsku predikciju T1DM, ali drugih organ specifičnih autoimunskih bolesti, poput hroničnog autoimuskog tiroiditisa npr, su AIRE gen, FoxP3, STAT3, IFIH1, HIP14, ERBB3 (11). AIRE (Autoimunska regulatorni gen), je uglavnom ekspresovan na epitelnim i dendritičnim ćelijama timusa. Lociran je na dugom kraku hromozoma 21. Osobe sa mutacijom AIRE gena oboljevali su od autoimuskog poliglandularnog sindroma tipa 1 (APS1). FoxP3 je lociran na X hromozomu i kodira protein poznat kao „scurfin“. Kod ljudi vodi do IPEX sindroma, poliendokrinopatije koja uključuje T1DM, alergije, enteropatije i ekcem. FoxP3 je transkripcioni faktor karakterističan za T regulatorne limfocite (Tregs) (12). Prevencija bolesti dok je na nivou genetske predispozicije (prvi stadijum bolesti), pre no što se pojave antitela na ćelije ostrvaca bila bi idealna. Visoko rizični genotipovi iz porodica sa T1DM otkriveni još na rođenju genetskim testiranjem su kandidati za ispitivanje vakcine autoantigenom ili vakcine protiv pankreatotropnih virusa.

Imunološki i metabolički markeri predikcije

Pojava antitela u genetski sklonih znači početak drugog stadijuma bolesti. Podesno vreme za testiranje je uzrast od 3 god, kada obično dođe do serokonverzije. Preporučuje se određivanje autoantitela na glavne antigene: insulinska autoantitela (IAA), autoantitela na GAD (dekarboksilazu glutaminske kiseline), na tirozin fosfatazu: IA-2 (ICA512), na cink transporter (ZnT8). Deca kod koje se detektuje više od jednog autoantitela treba da se podvrgnu metaboličkoj proceni. Oni sa disglikemijom u testovima opterećenja (IVGTT i OGTT), ali i oni sa normoglikemijom pored obaveznog praćenja kandidati su za sekundarnu prevenciju.

Faktori sredine

Od spoljašnjih faktora najviše su za dijabetes okrivljeni virusi (posebno Coxsackie B4, i dr. enterovirusi, potom Rubella, Parotitis), ishrana kravljim mlekom (bovine belančevine i bovin insulin iz mleka), rano uvođenje žitarica, zatim nedostatak vitamina D, upotreba antibiotika (hinoloni koje je majka koristila deponuju se u njenim kostima i oslobađaju tokom trudnoće i dojenja), rođenje carskim rezom, jer nema prolaska kroz genitalni trakt, te se neonatus odmah kolonizuje bolničkim klicama, toksini iz hrane, konzervansi i pesticidi, kola-napici, zagađen vazduh, fizički i psihički

stresovi u porodici i školi. Endogeni, nepreventabilni faktori su pol, uzrast, ubrzani rast, pubertet i izražena emotivnost (13).

Učestalost T1DM rapidno raste i uvećava se za oko 40% svakih 10 godina, sugerirajući udeo određenih faktora sredine u genetski predisponiranih osoba u nastajanju prave epidemije ovog, nekada retkog oboljenja. Internacionalna studija TEDDY (the Environmental Determinants of Diabetes in Young) dizajnirana je tako da praćenjem više hiljada dece sa visoko visoko-rizičnim HLA genotipom, od rođenja do adolescencije da bi se identifikovali infektivni agensi, navike u ishrani i drugi faktori sredine koji započinju autoimunski proces (14).

Kravlje mleko kao antigen: Primarna prevencija izmenama u ishrani, započela je 90-tih, izbegavanjem hrane koja sadrži bovin protein u prvih 6-8 mes i upotrebom visoko hidrolizovane formule (Nutramigen) umesto formule bazirane na kravljem mleku, redukovana su antitela na ćelije ostrvaca za 50%. Ova TRIGR studija (Trial to Reduce Insulin Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk), nažalost, posle sedam godina praćenja u 2159 randomizovane dece pokazala je da hidrolizovana formula nije usporila progresiju autoimunosti, u poređenju sa konvencionalnom formulom (10). Studija nije ispunila svoj primarni cilj, ali je donela nova saznanja. Dece sa 2 ili više antitela razvijala su T1DM u kraćem periodu. Brižljivo praćenje sklone dece značilo je ranije otkrivanje bolesti pre no što se razvije dijabetesna ketoacidoza (DKA). Studija je na taj način smanjila morbiditet i mortalitet (14,15). Rano uvođenje kravljeg mleka menja crevnu floru, a poznato je crevni mikrobiom utiče na imunski odgovor (11).

Gluten kao okidač: slično TRIGR studiji, BABYDIET studija ispitivala je da li odlaganje uvođenja glutena ima uticaja na redukciju autoimunosti, što je u eksperimentu na miševima dalo pozitivne rezultate. Odlaganje glutena do navršenih 12 mes. u 150 odojčadi sa prvim stepenom srodnosti sa obolelima, nije predstavljalo zaštitu od autoimunosti (10, 15).

Insulin kao antigen: antigen-bazirana prevencija, primenjena je sa nadom da će upotrebom oralnog ili nazalnog insulina, doći do indukcije periferne tolerancije ranim izlaganjem imunskog sistema antigenu iz ciljnih ćelija. Opsežne intervencijske, dugotrajne studije u Finskoj, Nemačkoj i u Australiji: DIPP (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Trial), (TrialNet Oral Insulin Study) i Australian Intranasal Insulin Trial-I (INT I), nisu dale željene rezultate (10-16). Ni finska studija FINDIA (Finish Dietary Intervention Trial) sa ispitivanjem zaštitnog efekta mlečne formule bez bovinog insulina kao okidača, nije dala rezultate, ali je ipak, došlo do izvesnog odlaganja pojave autoantitela (15). Ni parenteralno, ni oralno dat insulin nije bio efikasan u prevenciji ili odlaganju početka T1DM. Ipak, naknadna analiza pokazala je da su subjekti sa višim titrom autoantitela koji su dobijali preventivno oralni insulin imali statistički značajno odlaganje početka bolesti (10). To je otvorilo nova istraživanja.

Dekarboksilaza glutaminske kiseline (GAD), komponenta β ćelija i dokazani autoantigen, primenjena je kao vakcinacija u primarnoj prevenciji ili u novootkrivenih dijabetičara (sekundarna prevencija) sa ciljem da se održi rezidualna funkcija. Upotreba GAD-a sa aluminijumom kao adjuvansom (Diamyd), nije opravdala očekivanja. U toku je studija sa paralelnom upotrebom diamida i visokih doza vitamina D.

Studija sa Nikotinamidom, antigen ne-bazirana studija ENDIT (European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial) u kojoj je nikotinamid primenjivan kao čistač slobodnih radikala kod srodnika obolelih od T1DM koja su već razvila autoantitela, nije dala rezultate u poređenju sa placebo. Nikotinamid se odlično pokazao na eksperimentalnim životinjama, ali nije funkcionisao kod dece. Naučnici nisu do sada imali pouzdani animalni model koji u potpunosti imitira humani T1DM. Više od 125 različitih supstanci sa preventivnim ili terpijskim dejstvom funkcionisalo je kod miševa, ali ne kod ljudi. Istraživači iz Toleda razvili su humanizovani model miša koji spontano razvija T1DM i koji će biti pouzdaniji model za istraživanje od tzv. NOD miša (non-obese-diabetic mice) (17).

Studije koje su u toku: zahvaljujući saznanjima iz dosadašnjih preventivnih studija koje se oslanjaju na imunske i neimunske mehanizme patogeneze T1DM u planu su ispitivanja agenasa koji su pokazali imunomodulatorno dejstvo, a bezbedni su za primenu, poput malog molekula leka, antihipertenziva Aldomet (Methyldopa) koji blokira komunikaciju između antigen prezentujućih ćelija kroz MHC Class II signalizaciju u sklonih HLA-DQ8 haplotipova. Aldomet se daje *per os*, bezbedan je i upotrebljava se više od 50 godina za lečenje hipertenzije trudnica. Ispituje se primena u novootkrivenih pacijenata sa T1DM koji imaju rezidualnu sekreciju insulina i predstavlja jedan vid personalizovane prevencije (18). Posle uspeha u u reumatoidnom artritisu Hydroxychloroquine će biti testiran u osoba sa genetskom predispozicijom i pozitivnim autoantitelima. Ovaj antimalarik modulira T ćelijsku funkciju i akciju citokina, posebno redukciju Th17 ćelija.

Fr1da studija koja se sprovodi u Nemačkoj randomizovala je do sada veliki broj dece koja su riziku od T1DM. Skrining na autoantitela u uzrastu od 2-5 god u toku je u Bavarskoj i u planu je da se obuhvati 100 000 dece. Oralna tolerancija sprovodi se u dece sa 2 i više autoantitela i to kako kod one bez poremećaja metaboličkih markera, tako i kod onih koji u IVGTT imaju narušenu prvu fazu insulinske sekrecije i povremenu „disglikemiju“. Testiraju se različite doze capsula humanog insulina primenjenog *per os*. Rezultati će biti dostupni 2020 god (16).

Sekundarna prevencija

Period remisije u T1DM je pogodan za imunomodulaciju. Gotovo 80% dece dostiže ovu fazu oporavka, kada su male doze insulina dovoljne za optimalnu glikoregulaciju, a neki je

postizu i bez insulina. Dokazano je da pacijenti sa T1DM produkuju insulin i 40 god. posle početka bolesti.

Metformin u sekundarnoj prevenciji: dosadašnje strategije prevencije bazirane na autoimunske paradigmi nisu dale ubedljive rezultate. Wilkinova hipoteza akceleracije nameće jednostavnije metode prevencije. Po Wilkinu prvi korak u nastajanju oba tipa dijabetesa je genetska sklonost ka apoptozi beta ćelija (20). Na takvu konstituciju u drugoj fazi dolazi do akceleracije, kada akceleratori (fizička neaktivnost, preobilna ishrana i gojaznost) vode do stresa β ćelija. U trećoj fazi glikemija je već povišena a glikozotoksičnost pokreće autoimunost (20-23). Klinički fenotipovi T1DM i T2DM konverguju, a gojaznost je kopča koja ih spaja i u naše vreme postaje sve evidentnija (20). Ključni dokazi hipoteze akceleracije su to što se porast incidencije T1DM dešava paralelno sa porastom učestalosti gojaznosti u dece i deca koja dobiju dijabetes, natprosečno si visoka i imaju veću telesnu masu od svojih vršnjaka. Wilkin smatra da je razlika između T1DM i T2DM samo u tempu (21). Hipoteza je dovoljno razvijena, da bi se sprovedla studija sa insulinskim senzitivizacijama, poput metformina. Efekti metformina koji redukuje apoptozu beta ćelija, smanjuje markere oksidativnog stresa i usporava pogoršanje glikoregulacije, opravdanje su za intervenciju ovim lekom u sprečavanju T1DM (13, 20-23).

Naša iskustva sa primenom metformina u dece sa novootkrivenim T1DM su povoljna. Metformin smo primenjivali kombinovano sa insulinom, nakon uspostavljanja metaboličke stabilnosti u dekompenzovanih ili odmah, kod kompenzovanih ispitanika. Deca lečena metforminom ulazila su brže u remisiju, a stabilnost glikoregulacije sa ili bez insulina trajala je duže (13, 24, 25). Naša pilot studija na 21 ispitaniku poslužila je kao osnov za Accelerator Prevention Trial (adAPT) koji je u toku u Engleskoj pod rukovodstvom profesora Wilkina (23). Nedavno objavljena studija na odraslima nije značajno poboljšala glikoregulaciju odraslih bolesnika, ali je redukovala stepen rizika od kardiovaskularnih komplikacija (26).

Venetroclax u sekundarnoj prevenciji: ovo je još jedan primer promene pristupa. Umesto napora da se oštećene beta ćelije oporave i sačuvaju, engleski stručnjaci smatraju da treba postupiti obratno i da ih treba ukloniti: „One su kao trule jabuke, ako ih ne uklonite pokvariće sve ostale“. Iz nekog razloga imunski sistem greši i ne uklanja ih na vreme. Hemoterapeutik, Venetroclax uklanja oštećene beta ćelije i omogućava bolje funkcionisanje preostalih. Beta ćelije, nisu dakle samo nevine žrtve jednog rastrojenog imunskog sistema. One i te kako inter-reagiju s njim i odgovorne su za progresiju bolesti (27).

Novi biomarkeri predikcije T1DM, kao i oni važni za potvrdu stadijuma remisije, stalno se istražuju i to genetski (polimorfizam prostaglandin receptora za EP4, bitnog za imunomodulaciju), istraživanje ćelijskih podtipova (T ćelija koje produkuju IL-10, memorijskih i aktivisanih T regulatornih limfocita- Treg). Specifični mRNA profili (genomi), koji su matrica za sintezu određenih proteina

(proteomi), sa isto tako specifičnim metaboličkim efektom (metabolomi) istražuju se kod obolelih od T1DM i njihovih srodnika i služiće u budućnosti kao personalizovani način predikcije bolesti. Maternalni mikrohimerizam ili prisustvo majčinih ćelija u pankreasu obolele dece takođe se istražuje (28, 29).

Zaključak

Dosadašnje strategije prevencije T1DM bazirane na autoimunske paradigmi nisu dale rezultate. Imajući u vidu konvergenciju dva prethodno različita fenotipa, primarna prevencija postaje ista za oba tipa dijabetesa: fizička aktivnost i pravilna ishrana. Predikcija T1DM sve je uspešnija zahvaljujući novim biomarkerima. Genetskim tipiziranjem otkriva se samo mali broj sklonih individua. Praćenje dece iz rizičnih porodica i testiranje na početak serokonverzije, odnosno pojave više od jednog autoantitela otkriva kandidate za intervencijske studije. Primena insulinskog senzitivizera metformina u fazi remisije dijabetesa primer je uspešne sekundarne prevencije.

Acknowledgement:

Rad je finansijski podržan projektima Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije br. 31060, br 41018 i Internim projektom br. 37 Medicinskog fakulteta u Nišu.

Literatura

1. Fonolleda M, Murillo M, Vazquez F, Bel J, Vives-Pi M. Remission phase in pediatric Type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 307-315.
2. Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: environmental factors. *International Diabetes Monitor*. 2010;22:112-20.
3. Meier JJ. Beta cell mass in diabetes: a realistic therapeutic target? *Diabetologia*. 2008;51:703-
4. Tsai EB, Sherry NA, Palmer JP, Herold KC for the DPT-1 Study Group. The rise and fall of insulin secretion in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:261-70.
5. Dahlquist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006;49:20-4.
6. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as a missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 914-22.
7. Wilkin TJ. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia*. 2007; 50:1587-92.
8. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342:301-7.
9. Wang I, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune diseases; a comprehensive update. *J Intern Med* 2015; 278: 369-395
10. Michels A, Zhang L, Khadra A, Kushner JA, Redondo MJ, Pietropaolo M. Prediction and prevention of Type 1 diabetes: update on success of prediction and struggles at prevention. *Pediatric Diabetes* 2015; 16(7): 465-484
11. Paschou SA, papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein K. On Type 1 diabetes mellitus

- pathogenesis (Review). *Endocrine Connections* 2018; 7 (1): 38-46.
12. Perheentupa J. APS-1/APECED: the clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 295-320.
 13. Saranac L, Samardžić M. Diabetes mellitus in childhood; facts and controversies. (Review) *Paediatrics Today* 2011; 7(1): 10-17.
 14. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175(2): 165-70.
 15. Jacobsen LM, Haller MJ, Schatz DA. Understanding pre-type 1 diabetes: the key to prevention. *Front in Endocrinol* 2018; 9 art 70: 1-8.
 16. Michels AW., Gottlieb PA. Learning from past failures of oral insulin trials. *Diabetes* 2018; 67: 1211-1215.
 17. Imam S, Prathibha R, Dar P, Alotah K, Al-Khudhair A, Abdul-Moiz S et al. EIF5A inhibition influences T cell dynamics in the pancreatic microenvironment of the humanized mouse model of Type 1 diabetes. *Scientific Reports* 2019; 9(1): DOI: 10.1038/s41598-018-38341-5
 18. Ostrov DA, Alkanani A, McDaniel KA, Case S, Baschal EE, Pyle L, et al. Methyldopa blocks MHC class II binding to disease-specific antigens in autoimmune diabetes. *J Clin Invest* 2018; 128: 1888-1902.
 19. Raab J, Haupt F, Scholtz M, Matzke K, Warncke K, Lange K et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open* 2016;6: e011144, DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011144
 20. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as a missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44: 914-22.
 21. Wilkin TJ. Changing perspectives in diabetes: their impact on its classification. *Diabetologia*. 2007; 50:1587-92.
 22. Wilkin TJ. The great weight gain experiment, accelerators and their implications for autoantibodies in diabetes. *Arh Dis Child*. 2006;91:456-8.
 23. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis-an evolving concept. *Facta Univ Ser Med Biol* 2015; 17(2): 49-53
 24. Saranac L, Zivanovic S, Kostic G, Bjelakovic B, Novak M. Combined treatment in childhood diabetes could influence remission period. *Abstr European Congress of Endocrinology 2009, Istanbul*. *Endocrine Abstracts*. 2009;20: 382.
 25. Saranac L, Bjelakovic B, Zivanovic S, Novak M. Intervention with metformin in childhood diabetes may slow decline of C peptide - the accelerator hypothesis. *Abstr 46th Ann Meet EASD, Stocholm, 2010*. *Diabetologia*. 2010;53 (Suppl 1): S 372.
 26. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. on behalf of The REMOVAL study team. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1594-1600.
 27. Denroche HC, Nackiewicz D, Verchere CB. When beta cells talk back. *Diabetologia* 2018; 61: 39-42.
 28. Sims E, Evans-Molina, Tersey SA, Eizirik DL, Mirmira RG. Biomarkers of beta cell stress and death in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61; 2259-2265.
 29. Mathieu Chantal, Lahesmaa R, Bonifacio E, Achenbach P, Tree T. Immunological biomarkers for the development and progression of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61: 2252-2258.

Primljeno/Received: 09.03.2019.

Prihvaćeno/Accepted: 19.03.2019.

Correspondance to:

Prof dr Ljiljana Šaranac

Medicinski fakultet Niš, Univerzitet u Nišu, Srbija

Tel: 062 8242 161

Fax: 018 4231 550

e-mail: endoljilja@yahoo.com
