

Przydatność oznaczania peptydu C w diabetologii

The clinical utility of C-peptide measurement in diabetology

Ewa Otto-Buczowska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach

Streszczenie

Peptyd C jest wytwarzany w ilości zależnej od ilości wytwarzanej insuliny i jest najlepszym wskaźnikiem do pomiaru endogennego wydzielania insuliny u chorych na cukrzycę. Pomiary wydzielania insuliny przy użyciu peptydu C mogą być pomocne w praktyce klinicznej do określania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Peptyd C odgrywa ważną klinicznie rolę w różnicowaniu między typem 1 a typem 2 cukrzycy. Niskie podstawowe stężenie peptydu C może być kryterium zakwalifikowania pacjentów początkowo zdiagnozowanych jako chorych na cukrzycę typu 2 do grupy chorych na cukrzycę typu 1. Stężenie peptydu C to także dobry prognostyk częściowej remisji klinicznej w pierwszym roku zachorowania na cukrzycę typu 1. Utażona autoimmunologiczna cukrzyca u dorosłych (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) jest szczególną formą tej choroby, która jest klinicznie podobna do cukrzycy typu 2, ale obecne są w niej autoprzeciwciała przeciwtrzustkowe. Pomiary stężenia peptydu C i markerów immunologicznych mogą stanowić ważne dodatkowe narzędzia do ustalenia prawidłowej diagnozy. Trwałość peptydu C jest ważną cechą kliniczną MODY (*maturity onset diabetes of the young*), ponieważ pacjenci są często błędnie diagnozowani jako chorzy na cukrzycę typu 1 i leczeni insuliną. Peptyd C może być również wykorzystany przy selekcji pacjentów do przeszczepu komórek wysp i do monitorowania po przeszczepie. Wysokie stężenie peptydu C, które nie ulega korekcie przy hiperglikemii, może sugerować insulinooporność.

Słowa kluczowe

peptyd C, sekrecja insuliny, typy cukrzycy

Abstract

C-peptide is produced in equal amounts to insulin and is the best measure of endogenous insulin secretion in patients with diabetes. Measurement of insulin secretion using C-peptide can be helpful in clinical practice: differences in insulin secretion are fundamental to different requirements in the treatment of diabetes. An important clinical role of C-peptide is differentiating between type 1 and type 2 diabetes. Low basal C-peptide can be considered as criterion for transferring the patients, initially diagnosed as type 2 diabetes, in the type 1 diabetes group. C-peptide level may be a good predictor of the clinical partial remission during the first year of type 1 diabetes. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a special form of diabetes that is clinically similar to type 2 diabetes but with positivity for pancreatic autoantibodies and lower C-peptide levels. The measurement of C-peptide level and of immunological markers may represent important additional tools for establishing the correct diagnosis. The natural course of these patients shows that C-peptide will decrease with time in parallel with the curve for C-peptide in classical type 1 diabetic patients. Persistence of C-peptide is an important clinical feature of MODY. It is particularly important to identify these patients as they are commonly misdiagnosed as type 1 diabetes and treated with insulin, C-peptide can be used to assist in patient selection for islet cell transplantation and post-transplant monitoring. High uncorrected fasting C-peptide in the presence of hyperglycemia may suggest insulin resistance.

Key words

C-peptide, insulin secretion, diabetes type

Wstęp

Początkową postacią insuliny jest preproinsulina. Przekształcenie preproinsuliny w proinsulinę następuje przez odcięcie peptydu sygnałowego. Proinsulina gromadzi się w zbiornikach siateczki endoplazmatycznej. Następnie odłączona zostaje część środkowa, tzw. peptyd C oraz aminokwasy stanowiące połączenie łańcucha C z łańcuchami A i B. Łańcuchy A i B połączone mostkami dwusiarczkowymi tworzą ostateczną postać insuliny. Peptyd C jest fragmentem łańcucha proinsuliny produkowanej przez komórki β trzustki.

Rozszczepianie łańcucha proinsuliny i uwalnianie peptydu C opisane zostało po raz pierwszy w roku 1967. Fakt że praktycznie cała pula peptydu C przechodzi do krążenia, umożliwia wykorzystanie jego oznaczania jako wskaźnika funkcji komórek β również u chorych otrzymujących insulinę egzogenną i może służyć do oceny przebiegu destrukcji tych komórek. Stężenie peptydu C jest więc wykładnikiem zdolności wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych.

Wykorzystanie oceny stężenia peptydu C w diagnostyce świeżo rozpoznanej cukrzycy oraz monitorowaniu przebiegu remisji sięga roku 1973 [1].

Różnicowanie typów cukrzycy

Najczęściej oznaczanie peptydu C stosuje się do różnicowania typów cukrzycy [2–4]. Obszerne omówienie piśmiennictwa na temat zastosowania pomiarów peptydu C przedstawił ostatnio Jones i Hattersley [5]. Autorzy ci podkreślają przydatność tego badania do różnicowania między cukrzycą typu 1 a cukrzycą typu 2, a także między cukrzycą typu 1 a cukrzycą typu MODY. Takie różnicowanie jest bardzo ważne z uwagi na różnice w terapii.

C peptyd w cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym

W cukrzycy typu 1 na skutek procesów autoimmunizacyjnych i destrukcji komórek β obniżenie stężenia peptydu C stwierdza się zwykle już w chwili rozpoznania choroby. Z uwagi na różnice w dynamice tego procesu dalsze zmniejszanie się tego stężenia postępuje z różną szybkością [6–8].

Liczne prace poświęcone są ocenie progresji cukrzycy typu 1 na podstawie stężenia peptydu C. Wielu autorów zwraca jednak uwagę na bardzo niejednorodne stężenia peptydu C w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Ponieważ do ujawnienia się cukrzycy typu 1 dochodzi przy destrukcji 80–90% komórek β , zasadą jest to, że w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 stężenie peptydu C jest obniżone, przy czym stopień tego obniżenia jest zróżnicowany.

Wiele czynników wpływa na dynamikę obniżania się stężenia peptydu C w pierwszych dwu latach po ujawnieniu się cukrzycy, wśród nich wymienia się wiek w chwili rozpoznania choroby, stopień kontroli glikemii, układ genetyczny, a także BMI [9,10].

Autorzy polscy przedstawili liczne opracowania dotyczące przydatności oceny stężenia peptydu C do prognozowania rozwoju cukrzycy typu 1 u młodocianych chorych [11]. Bodalski i wsp. wykazali, że u pacjentów posiadających w momencie rozpoznania cukrzycy wyższe stężenia peptydu C remisja częściowa występowała znacznie częściej (61%) niż u chorych z niskim stężeniem peptydu C (37%) [12].

Petriczko i wsp. stwierdzili szybsze obniżanie się stężenia peptydu C w grupie dzieci młodszych [13]. Podobne obserwacje poczynili wcześniej inni polscy autorzy, którzy zwracali uwagę na zależność od stężenia peptydu C występowania remisji w cukrzycy typu 1 u dzieci [11,12].

Dynamika rozwoju cukrzycy typu 1 zależy również od miana autoprzeciwciał, z których obecnością skorelowana jest szybkość obniżania się stężenia peptydu C u młodocianych pacjentów w pierwszym roku choroby [14,15].

Palmer i wsp. zwracają uwagę, że dla dalszego przebiegu cukrzycy korzystne jest stężenie peptydu C w chwili rozpoznania choroby $> 0,2$ nmol/l. Autorzy ci podkreślają również, że pacjenci z takim stężeniem peptydu C w chwili rozpoznania przez wiele następnych lat mają lepszą kontrolę metaboliczną i znamienne niższe wartości HbA1c oraz mniejszą skłonność do powikłań [16].

Ostatnio ukazało się kolejne doniesienie o zróżnicowanych stężeniach peptydu C u pacjentów z cukrzycą i o ich znaczeniu prognostycznym dla występowania remisji oraz zagrożenia wystąpieniem powikłań przewlekłych, głównie retinopatii [17].

Sosenko i wsp. zwrócili uwagę na przydatność oznaczania stężenia peptydu C w ujawnianiu stanu przedklinicznego u pacjentów z grupy ryzyka, u których w ciągu dwu lat spodziewać się można rozwoju cukrzycy typu 1 [18]. Obserwuje się u nich podwyższenie stężenia peptydu C po stymulacji.

Siewko i wsp. zwrócili uwagę na przydatność monitorowania stężenia peptydu C jako wskaźnika zagrożenia wystąpieniem cukrzycy typu 1 u krewnych pierwszego stopnia osób z cukrzycą [19]. Stosunkowo wysokie stężenie peptydu C u części pacjentów ze świeżo ujawnioną cukrzycą może wiązać się z występowaniem u tych chorych oprócz procesów autoimmunizacji także zjawiska insulinooporności, które przyspiesza ujawnienie się cukrzycy. Na zjawisko to zwraca uwagę Lernmark [20]. Dotyczy to zwłaszcza nieco starszych pacjentów, u których procesy autoimmunologicznej destrukcji komórek β przebiegają wolniej i u których pojawiają się procesy insulinooporności związane między innymi z burzą hormonalną okresu pokwitania.

Procesy destrukcji zwykle przebiegają najszybciej u dzieci najmłodszych, nieco wolniej u młodzieży, a u młodych osób dorosłych spotykamy się z występowaniem tzw. cukrzycy typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), tzn. powoli rozwijającej się cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym [21,22]. Ta postać cukrzycy ujawnia się zwykle u osób w wieku od 25–30 do 45–50 r.ż.

U chorych z cukrzycą typu LADA z uwagi na powolny zwykle przebieg destrukcji komórek β na początku choroby stężenie peptydu C znajduje się zwykle w dolnej granicy normy, ale

stopniowo się obniża. Z reguły jednak w tym typie cukrzycy stężenia peptydu C zarówno podstawowe, jak i po stymulacji posiłkiem czy glukagonem w chwili rozpoznania choroby są z reguły wyższe niż w klasycznej cukrzycy typu 1. Przy zastosowaniu intensywnej insulinoterapii wolniejsze jest też zwykłe obniżanie się tego stężenia. Ten typ cukrzycy często mylnie rozpoznawany jest jako cukrzyca typu 2, co może pociągać za sobą nieprawidłowy sposób leczenia.

Cukrzyca typu MODY

Ostatnio coraz więcej uwagi zwraca się na konieczność starannej diagnostyki cukrzycy typu 1. Ocenia się bowiem, że około 5% przypadków rozpoznanych u młodych dorosłych pacjentów jako cukrzyca typu 1 jest cukrzycą monogenową, głównie cukrzycą typu MODY. Różnicowanie to jest bardzo ważne w związku z zasadniczą różnicą w terapii obu typów cukrzycy.

W cukrzycy typu MODY stężenie peptydu C jest prawidłowe. Jeśli więc u chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 zapotrzebowanie na insulinę jest stosunkowo niskie i nie zwiększa się wyraźnie po okresie remisji, to stwierdzenie prawidłowego stężenia peptydu C przy nieobecności fenotypowych cech cukrzycy typu 2 powinno skierować diagnostykę w kierunku cukrzycy monogenowej (typ MODY) [23,24].

Pamiętać jednak należy o możliwości błędnego rozpoznania cukrzycy typu MODY jako cukrzycy typu 2. Thanabalasingham i wsp. zwracają uwagę na przydatność monitorowania stężenia peptydu C u młodych chorych przez okres trzech lat od rozpoznania cukrzycy sklasyfikowanej jako cukrzyca typu 1 lub typu 2 [25]. Utrzymywanie się prawidłowego stężenia peptydu C u osób, u których doszło do ujawnienia się cukrzycy przed 30 r.ż., a nie wykazują cech zespołu metabolicznego, winno skłaniać do przeprowadzenia genetycznych badań diagnostycznych w kierunku cukrzycy typu MODY.

Zespoły przebiegające z insulinoopornością

W stanach przebiegających z insulinoopornością dochodzi do kompensacyjnego zwiększenia sekrecji insuliny, co przejawia się podwyższonym stężeniem peptydu C [26]. Pamiętać jednak trzeba, że w stanach tych z czasem dochodzi do dysfunkcji komórek β , co skutkuje zmniejszeniem sekrecji insuliny, a co za tym idzie obniżeniem stężenia peptydu C.

Ocena stężenia peptydu C może być przydatna przy wyborze sposobu leczenia w przypadkach chorych z zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2. Pozwala bowiem ocenić wydolność komórek β . Obniżenie stężenia peptydu C jest sygnałem wskazującym na konieczność włączenia insulinoterapii u osób, które dotychczas mogły być leczone lekami doustnymi. Na przydatność pomiaru stężenia peptydu C jako wykładnika insulinooporności w okresie pokwitania zwracali ostatnio uwagę Huang i wsp. [27].

Hiperinsulinemia

Oznaczenie stężenia peptydu C jest też ważne przy podejrzaniu obecności gruczolaka trzustki i nadprodukcji insuliny [28, 29].

Ocena stężenia peptydu C w monitorowaniu skuteczności terapii cukrzycy

Najwięcej doniesień na ten temat dotyczy monitorowania cukrzycy typu 1. Oznaczanie peptydu C służy również do oceny skuteczności wczesnej intensywnej insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 1 zależnie od zastosowanych urządzeń [30]. Autorzy nie znaleźli istotnych różnic w stężeniach peptydu C w badanych grupach różniących się systemami prowadzenia intensywnej insulinoterapii (pętla zamknięta, pompa insulinowa, metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, ciągły podskórny pomiar glukozy itp.). Sugerują oni jednak, że może to wynikać z niedostatecznej liczebności grup i że uzyskane wyniki nie muszą przeczyć hipotezie, że prawidłowa kontrola glikemii od chwili rozpoznania cukrzycy może spowalniać procesy destrukcji komórek β .

Obecnie w leczeniu cukrzycy typu 1 oprócz insulinoterapii stosowane są różne metody spowalniania autoimmunologicznych procesów destrukcji komórek β i rozwoju choroby. Ostatnie lata przyniosły wiele doniesień o próbach spowalniania rozwoju cukrzycy typu 1 i przedłużania okresów remisji przez ochronę resztkowej funkcji komórek β . Podejmowane były działania immunomodulujące i próby zastosowania różnych szczepionek w celu zahamowania procesów autoimmunologicznych i spowolnienia destrukcji komórek β . Działania te były opisywane wielokrotnie, ciągle jednak pozostają jeszcze w sferze prób klinicznych [31–39].

Ustalono, że ocena funkcji komórek β mierzona stężeniem peptydu C pozwala na określenie skuteczności ochrony funkcji tych komórek u pacjentów z cukrzycą typu 1 [40]. Wielu autorów proponuje monitorowanie stężenia peptydu C w celu oceny skuteczności leczenia immunomodulującego funkcje komórek [41–43].

Shalitin i wsp. dokonali przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania rekombinowanego interferonu- α (*human recombinant interferon- α* , hrINF- α) u młodych chorych ze świeżo zdiagnozowaną cukrzycą i poprawą funkcji komórek β widoczną we wzroście stężenia peptydu C [44]. Korzystne wyniki stosowania immunomodulacji u młodocianych chorych na cukrzycę, manifestujące się wyraźnie mniejszą redukcją stężenia peptydu C w porównaniu z grupą kontrolną, przedstawili Ludvigsson i wsp. [45]. Także autorzy polscy wskazują na przydatność monitorowania stężenia peptydu C w ocenie skuteczności leków o działaniu immunomodulacyjnym – poprawiającym sekrecję insuliny we wczesnym okresie po ujawnieniu się cukrzycy typu 1 [46].

W Polsce prowadzone są badania nad zastosowaniem komórkowej szczepionki opartej na regulatorowych limfocytach T [47,48]. Zdaniem autorów terapia autologicznymi limfocytami

Tregs jest dobrze tolerowana i pozwala na przedłużenie okresu remisji u dzieci z cukrzycą typu 1.

Interesujące wyniki badań nad czynnikami biorącymi udział w procesach destrukcji komórek β , a także zmianami stężenia antagonisty receptora dla interleukiny-1 (IL-1ra) u dzieci z cukrzycą typu 1 przedstawili Pflieger i wsp. [49]. Autorzy ci stwierdzili, że stężenie IL-1 ra jest związane ze stopniem zachowanej funkcji komórek β i stężeniem peptydu C. Wyszuli pogląd, że korzystny wpływ tego antagonisty receptora na poprawę funkcji komórek β w cukrzycy typu 2 uzasadnia możliwość zastosowania takiej terapii również w cukrzycy typu 1.

Podkreśla się także przydatność oznaczania peptydu C w ocenie terapii przeszczepami komórek macierzystych w leczeniu młodocianych chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Mesples i wsp. przedstawili wyniki zastosowania komórek macierzystych szpiku u trzech młodocianych pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [50]. U dwóch z nich stwierdzili zahamowanie procesu autoimmunizacji, wyrażające się zatrzymaniem tworzenia autoprzeciwciał przy równoczesnym wzroście stężenia peptydu C, co skutkowało obniżeniem glikemii oraz stężenia HbA1c.

Podsumowanie

Ten krótki przegląd najnowszego piśmiennictwa na temat przydatności oceny stężenia peptydu C w cukrzycy po-

zwiała stwierdzić, że wskaźnik ten powinien znaleźć szersze zastosowanie w terapii cukrzycy. Jest on uznanym wykładnikiem zdolności wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych. Pozwala również na orientacyjną ocenę występowania insulinooporności.

Oznaczanie stężenia peptydu C we krwi jest wykorzystywane przy różnicowaniu typów cukrzycy, a także w ocenie skuteczności stosowanej terapii zarówno w cukrzycy typu 1, jak i typu 2. Badanie to jest również ważne w diagnostyce stanów hipoglikemicznych.

W praktyce codziennej w celu różnicowania typów cukrzycy najczęściej wykonywane jest przygodne badanie stężenia peptydu C. Aby otrzymać dokładniejszą ocenę, wykonuje się badanie na czczo oraz po stymulacji. Jest to badanie stosunkowo tanie i łatwe do zastosowania w praktyce klinicznej. Zastosowanie bardzo różnych jednostek miar wartości peptydu C może jednak prowadzić do nieporozumień, zwłaszcza w praktyce ambulatoryjnej. Wartości peptydu C podawane są w nmol/l, pmol/l lub ng/ml (1nmol/l = 1000 pmol/l = 3 ng/ml). Jako normę przyjmuje się stężenie 1,2–1,8 ng/ml (400–600 pmol/l lub 0,36–0,7 nmol/l) na czczo. Po posiłku lub po obciążeniu glukozą norma ulega podwyższeniu (normy w różnych laboratoriach mogą się nieco różnić i są zwykle podawane na wydrukach wyników).

Piśmiennictwo

- Block MB, Rosenfield RL, Mako ME et al. *Sequential changes in beta-cell function in insulin-treated diabetic patients assessed by C-peptide immunoreactivity*. N Engl J Med. 1973;288:1144-1148.
- Jarosz-Chobot P, Otto-Buczowska E. Dylematy diagnostyczne w różnicowaniu postaci cukrzycy. W: E Buczowska, red. *Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego – co nowego?* Wrocław: Cornetis; 2009:114-122.
- Stasiak T, Krzymień J, Karnafel W. *Znaczenie kliniczne oznaczania peptydu C*. Terapia. 2014;22:13-16.
- Szepietowska B, Szelachowska M, Górka M et al. *Kliniczne, biochemiczne i immunologiczne parametry w różnicowaniu cukrzycy typu 1, LADA, typu 2 oraz MODY*. Pol Arch Med Wewn. 2002;58:1177-1184.
- Jones AG, Hattersley AT. *The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes*. Diabet Med. 2013;30:803-817.
- Palmer JP. *C-peptide in the natural history of type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. 2009;25:325-328.
- Sherr JL, Ghazi T, Wurtz A et al. *Characterization of residual β cell function in longstanding type 1 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:154-162.
- Oram RA, Jones AG, Besser RE et al. *The majority of patients with long-duration type 1 diabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells*. Diabetologia. 2014;57:187-191.
- Greenbaum G, Beam CA, Boulware D et al. *Type 1 Diabetes Trial-Net Study Group. Fall in C-peptide during first 2 years from diagnosis: evidence of at least two distinct phases from composite Type 1 Diabetes TrialNet data*. Diabetes. 2012;61:2066-2073.
- Lebastchi J, Herold KC. *Immunologic and metabolic biomarkers of β -cell destruction in the diagnosis of type 1 diabetes*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;6:a007708.
- Zmysłowska A, Młynarski W, Szadkowska A, Bodalski J. *Przewidywanie wystąpienia remisji klinicznej na podstawie stężenia peptydu C u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1*. Pediatri Endocrinol Diabetol Metab. 2007;13:71-74.
- Bodalski J, Zmysłowska A, Andrzejewski W, Młynarski W. *Stężenie peptydu C a remisja kliniczna w pierwszym roku trwania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 u dzieci*. Prz Pediat. 2003;33:149-153.
- Petriczko E, Bartnik M, Cebula J et al. *Stężenia C-peptydu i endogennej insuliny u dzieci ze świeżo ujawnioną cukrzycą typu 1*. Endokrynol Ped. 2009;2:15-26.
- Młynarski W, Wyka K, Bodalska-Lipińska J et al. *Wartość prognostyczna humoralnych i metabolicznych markerów jak oceny ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1*. Endokrynol Chor Przemiany Materii Diabetol Wiek Rozw. 2003;9:17-22.
- Zmysłowska A, Szadkowska A, Andrzejewski W et al. *Uwarunkowania stężenia peptydu C w pierwszym roku klinicznie jawnej cu-*

- krzycy typu 1 u dzieci. *Endokrynol Chor Przemiany Materii Diabetol Wiekowi Rozw.* 2004;103:111.
16. Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ et al. *C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop 21–22 October 2001.* *Diabetes.* 2004;53:250-264.
 17. Lachin JM, McGee P, Palmer JP, DCCT/EDIC Research Group. *Impact of C-Peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the diabetes control and complications trial.* *Diabetes.* 2014;63:739-748.
 18. Sosenko JM, Skyler JS, Mahoń J et al. *Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. The application of the diabetes prevention trial-type 1 risk score for identifying a preclinical state of type 1 diabetes.* *Diabetes Care.* 2012;35:1552-1555.
 19. Siewko K, Szelachowska M, Popławska-Kita A et al. *Peptyd C jako czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1 u krewnych I stopnia osób chorych na cukrzycę autoimmunologiczną.* *Endokrynol Pol.* 2009;60:357-362.
 20. Lernmark A. *Depleting T cells in newly diagnosed autoimmune (type 1) diabetes are we getting anywhere?* *Diabetes.* 2013;62:3669-3670.
 21. Li X, Huang G, Lin J et al. *Variation of C peptide decay rate in diabetic patients with positive glutamic acid decarboxylase antibody: better discrimination with initial fasting C peptide.* *BMC Endocr Disord.* 2013;13:10.
 22. Szepletowska B, Głębocka A, Puch U et al. *Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus.* *Arch Med Sci.* 2012;8:491-495.
 23. Owen KR. *RD Lawrence lecture 2012: assessing aetiology in diabetes: how C-peptide, CRP and fucosylation came to the party!* *Diabet Med.* 2013;30:260-266.
 24. Owen KR. *Monogenic diabetes: old and new approaches to diagnosis.* *Clin Med.* 2013;13:278-281.
 25. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP et al. *Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young.* *Diabetes Care.* 2012;35:1206-1212.
 26. Banu S, Jabir NR, Manjunath CN et al. *C-peptide and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome.* *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10:921-927.
 27. Huang Z, Liu J, Ma L et al. *Glucose metabolism, insulin sensitivity and β -cell function in type a insulin resistance syndrome around puberty: a 9-year follow-up.* *Horm Metab Res.* 2014;46:65-72.
 28. Marek B, Kajdaniuk D, Kos-Kudła B et al. *Insulinoma – diagnostyka i leczenie.* *Endokrynol Pol.* 2007;58:58-62.
 29. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T et al. *Diagnosis and management of insulinoma.* *World J Gastroenterol.* 2013;19:829-837.
 30. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ et al. *Diabetes research in Children Network (DirecNet) Study Group; Type 1 Diabetes Trial Net Study Group. Collaborators (276). Effectiveness of early intensive therapy on β -cell preservation in type 1 diabetes.* *Diabetes Care.* 2013;36:4030-4035.
 31. Buzzetti R, Cernea S, Petrone A et al. *DiaPep Trialists Group. C-peptide response and HLA genotypes in subjects with recent-onset type 1 diabetes after immunotherapy with DiaPep277: an exploratory study.* *Diabetes.* 2011;60:3067-3072.
 32. Hagopian W, Ferry RJ Jr, Sherry N et al. *Protege Trial Investigators. Teplizumab preserves C-peptide in recent-onset type 1 diabetes: two-year results from the randomized, placebo-controlled Protege trial.* *Diabetes.* 2013;62:3901-3908.
 33. Keymeulen B, Walter M, Mathieu C et al. *Four-year metabolic outcome of a randomised controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetic patients depends on their age and baseline residual beta cell mass.* *Diabetologia.* 2010;53:614-623.
 34. Lebastchi J, Deng S, Lebastchi AH et al. *Novel therapies in the management of type 1 diabetes mellitus.* *Panminerva Med.* 2012;54:257-270.
 35. Orban T, Bundy B, Becker DJ et al. *Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Collaborators (295). Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2011;378:412-419.
 36. Otto-Buczowska E. *Cukrzyca typu 1 – co nowego w prewencji i programach terapii?* *Med Metabol.* 2013;17:84-90.
 37. Schloot NC, Cohen IR. *DiaPep277a and immune intervention for treatment of type 1 diabetes.* *Clin Immunol.* 2013;149:307-316.
 38. Szewczyk L, Piekarski R. *Postępy w prewencji i nowych próbach leczenia cukrzycy typu 1 u dzieci.* *Endokrynol Ped.* 2011;3:49-58.
 39. Wherrett DK, Bundy B, Becker DJ et al. *Type 1 Diabetes TrialNet GAD Study Group: Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial.* *Lancet.* 2011;378:319-327.
 40. Pozzilli P, Raz I, Peled D et al. *Evaluation of long-term treatment effect in a type 1 diabetes intervention trial: differences after stimulation with glucagon or a mixed meal.* *Diabetes Care.* 2014;37:1384-1391.
 41. Herold KC, Gitelman SE, Willi SM et al. *Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial.* *Diabetologia.* 2013;56:391-400.
 42. Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR et al. *AbATE Study Team. 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;62:3766-3774.
 43. Vudattu NK, Herold KC. *Treatment of new onset type 1 diabetes with teplizumab: successes and pitfalls in development.* *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:377-385.
 44. Shalitin S, Peter Chase H. *Diabetes technology and treatments in the paediatric age group.* *Int J Clin Pract Suppl.* 2011;170:76-82.
 45. Ludvigsson J, Cheramy M, Axelsson S et al. *GAD-treatment of children and adolescents with recent-onset Type 1 diabetes preserves residual insulin secretion after 30 months.* *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:405-414.
 46. Milczarczyk A, Starski E, Jędrzejczak WW, Franek E. *Immunoabłacja i przeszczepienie własnych komórek krwiotwórczych – nowa metoda leczenia świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1.* *Postępy Nauk Medycznych.* 2009;10:834-839.
 47. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec 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;35:1817-1820.
48. Marek-Trzonkowska N, Myśliwiec M, Siebert J, Trzonkowski P. *Clinical application of regulatory T cells in type 1 diabetes.* Pediatr Diabetes. 2013;14:322-332.
49. Pflieger C, Mortensen HB, Hansen L et al. *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Association of IL-1ra and adiponectin with C-peptide and remission in patients with type 1 diabetes.* Diabetes. 2008;57:929-937.
50. Mesples A, Majeed N, Zhang Y, Hu X. *Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results.* Med Sci Monit. 2013;19:852-857.