

SOUBORNÝ REFERÁT

Postiniciálna remisia u detí s diabetes mellitus 1. typu

Postinitial remission in children with type 1 diabetes mellitus

Kristína Podoláková¹, Denisa Lobotková¹, Emília Jančová¹, Ľudmila Podracká¹, Ľubomír Barák¹, Juraj Staník^{1,2}

¹Detská klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

²DIABGENE a Oddelenie výskumu porúch metabolizmu, Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum Slovenskej Akadémie vied, Bratislava

SÚHRN

Podoláková K, Lobotková D, Jančová E, Podracká Ľ, Barák Ľ, Staník J. Postiniciálna remisia u detí s diabetes mellitus 1. typu

Postiniciálna remisia je obdobie, ktoré sa vyskytuje krátko po začatí liečby diabetes mellitus 1. typu (DM1) a charakterizuje ho prechodné zlepšenie reziduálnej sekrécie endogénneho inzulínu sprevádzané zníženou potrebou exogénneho inzulínu a dobrou glykemickou kompenzáciou ochorenia. Remisia sa vyskytuje u viac ako 1/3 detí s novodiagnostikovaným DM1, pričom vo väčšine prípadov ide o parciálnu remisiu so znížením dennej dávky inzulínu < 0,5 IU/kg/deň; kompletná remisia s dočasným prerušením liečby inzulínom je zriedkavá. Rozvoj a dĺžku remisie ovplyvňuje viacero faktorov – spomedzi známych faktorov ide najmä o vek a o včasnú diagnostiku DM1, kedy nebýva ešte rozvinutá diabetická ketoacidóza a je lepšia reziduálna sekrečná kapacita zostávajúcich β -buniek produkujúcich inzulín. V našom prehľadovom článku detailnejšie diskutujeme faktory ovplyvňujúce remisiu ako aj snahu ovplyvniť rozvoj a dĺžku trvania postiniciálnej remisie farmakologicky alebo novými technológiami.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 1. typu, deti, remisia, faktory

SUMMARY

Podoláková K, Lobotková D, Jančová E, Podracká Ľ, Barák Ľ, Staník J. Postinitial remission in children with type 1 diabetes mellitus

Post-initial remission is a period that occurs shortly after the initiation of treatment for type 1 diabetes mellitus (T1D) and is characterized by a transient improvement in residual endogenous insulin secretion accompanied by a reduced need for exogenous insulin and good glycemic control. Remission occurs in more than 1/3 of children with newly diagnosed T1D, and most cases are partial remission with a reduction in daily insulin dose < 0.5 IU/kg/day; complete remission with temporary discontinuation of insulin therapy is rare. Several factors influence the development and length of remission - known factors include age and early diagnosis of T1D, when diabetic ketoacidosis is not yet developed and the residual secretory capacity of the remaining β -cells secreting insulin is better. In our review article, we discuss in more detail the factors influencing remission as well as efforts to influence the development and duration of post-initial remission pharmacologically or with new technologies.

Key words: type 1 diabetes mellitus, T1D, children, remission, factors

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Juraj Staník, PhD.
Detská klinika LFUK a NÚDCH
Limbová 1
833 40 Bratislava
juraj.stanik@savba.sk

Grantová podpora: grant MZSR 2019/20- LFUK-8.

ÚVOD

Diabetes mellitus prvého typu je chronické ochorenie, ktoré v prípade nedostatočnej kompenzácie vedie k početným chronickým komplikáciám. Preto je snaha o čo najlepšiu kompenzáciu diabetu. Optimálna je aj nižšia dávka inzulínu, lebo preinzulínovanosť je jedným z faktorov rozvoja komplikácií. Na dosiahnutie dobrej kompenzácie ochorenia s nízkym rizikom vzniku chronických mikrovaskulárnych komplikácií sú hodnoty glykovaného hemoglobínu menej ako 7,0 % DCCT (53 mmol/mol) a denná dávka inzulínu menej ako 0,5 IU/kg/deň. To sú parametre, ktoré sa najčastejšie dosahujú počas postiniciálnej remisie. Preto je obdobie remisie veľmi vítané. Je snaha dosiahnuť ho čo najskôr a udržať čo najdlhšie, aby čo najdlhšie ovplyvnila kompenzáciu cukrovky. Každý mesiac remisie sa počíta.

V našom prehľadovom článku sa zameriavame na výskyt a prediktívne parametre remisie, ako aj na jej typy, ako je parciálna a kompletná remisia.

DEFINÍCIA

Definícia postiniciálnej remisie zaznamenala určitý vývoj. Po roku 1983 bola definovaná ako pokles celkovej dennej dávky inzulínu na $\leq 50\%$ od dávky inzulínu v čase prepustenia z nemocnice po diagnostikovaní diabetu pri stabilných hodnotách glykémii.⁽¹⁾ Neskôr sa použilo kritérium potreby inzulínu $< 0,5$ IU/kg/deň a od roku 1997 sa pridala aj hodnota $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$ (58 mmol/mol).^(2,3) Niektorí autori používajú rôzne alternatívy týchto dvoch parametrov ako napríklad pokles celkovej dennej dávky inzulínu pod 0,3 j/kg/deň.^(4,5) V tom čase bolo ako ďalšie kritérium remisie zvažované aj bazálna hodnota C-peptidu nad 100 pmol/l ako ukazovateľ reziduálnej funkcie β -buniek,⁽⁶⁾ ale ako kritérium hodnotenia parciálnej postiniciálnej remisie sa neuplatnila.⁽⁷⁾ V súčasnosti sa bežne používajú 2 definície postiniciálnej remisie, a to podľa medzinárodnej spoločnosti pre detský a adolescentný diabetes (ISPAD) a IDAA_{1c} . ISPAD definuje parciálnu remisiu ako potrebu inzulínu $< 0,5$ j/kg/deň a $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (53 mmol/mol).^(8,9) Táto definícia z roku 2002 je prahová, čiže ak pacient jedno kritérium spĺňa so značnou rezervou a druhé tesne nespĺňa, už nespĺňa kritérium remisie. Systém hodnotenia podľa IDAA_{1c} bol publikovaný v roku 2009.⁽¹⁰⁾ Hodnotenie je na základe štúdie Mortensena et al., ktorá v regresnej analýze asociovala hodnoty stimulovaného C-peptidu s rôznymi parametrami. Hodnotu stimulovaného C-peptidu si autori zvolili

práve preto, že najlepšie odráža reziduálnu endogénnu sekréciu inzulínu, ktorá by mala byť počas remisie pomerne vysoká (nad 300 pmol/l).⁽¹¹⁾ S hodnotou stimulovaného C-peptidu najlepšie korelovala kombinácia glykovaného hemoglobínu a celkovej dennej dávky inzulínu:

$\text{HbA}_{1c} (\%) + 4 \times \text{dávka inzulínu (jednotky na kilogram za 24 h)}.$ ⁽¹⁰⁾

Ide o kontinuálnu numerickú premennú, preto autori skúsili odhadnúť aj konkrétny výsledok, ktorý by najlepšie odrážal postiniciálnu remisiu. Za tú hodnotu označili $\text{IDAA}_{1c} \leq 9$.⁽¹⁰⁾ Táto hodnota v porovnaní s kritériami ISPAD mierne nadhodnocuje výskyt remisie, a to najmä u detí s nízkymi hodnotami HbA_{1c} . Niektoré z nich preto môžu spĺňať kritérium remisie aj viac ako 3 roky, aj keď už nemajú merateľný C-peptid, čiže ich endogénna produkcia inzulínu je prakticky nulová.

EPIDEMIOLOGIA

Výskyt postiniciálnej remisie sa v jednotlivých centrách aj krajinách líši, pričom jedným z dôležitých faktorov je použitie kritérií pre remisiu. V našom Detskom diabetologickom centre SR je pri použití kritérií ISPAD 2018 výskyt parciálnej postiniciálnej remisie 39,9 %, pri použití kritérií IDAA_{1c} 54,8 %.

Spomedzi nedávnych štúdií boli kritériá ISPAD použité v poľskej štúdii Chobot et al., ktorí pozorovali frekvenciu 59 %.⁽¹²⁾ Spomedzi štúdií, ktoré používali kritériá IDAA_{1c} pre remisiu, Nagl et al. (Rakúsko a Nemecko) zaznamenali frekvenciu remisie u detí a adolescentov s DM1 71 %, ⁽¹³⁾ Passanisi et al. (Taliansko) 63,5 %, ⁽¹⁴⁾ Chiavaroli et al. (Nový Zéland) 42,4 %, ⁽¹⁵⁾ Marino et al. (USA) 42 % ⁽¹⁶⁾ a Nwosu et al. (USA) zaznamenali 35,8 % frekvenciu remisie.⁽¹⁷⁾ V českej štúdii sa výskyt IDAA_{1c} líšil v závislosti od diéty (71 % pri bezlepkovej diéte a 35 % bez špeciálnej diéty).⁽¹⁸⁾

PATOGENÉZA

Pri postiniciálnej remisii zostávajúce β -bunky pankreasu po niekoľkých dňoch podávania exogénneho inzulínu zlepšia svoju funkčnú kapacitu a začnú produkovať väčšie množstvo inzulínu ako tesne pred diagnostikovaním ochorenia. Zároveň v periférnych tkanivách klesá rezistencia na inzulín. Postupne sa denná produkcia inzulínu stabilizuje, čo umožní znížiť dávky exogénneho inzulínu a stabilizujú sa aj glykémie.^(16,19) Nástup postiniciálnej remisie teda závisí

od zostávajúceho počtu a funkčnej reziduálnej kapacity β -buniek a tiež od ďalších faktorov, ako je compliance pacienta, edukácia, nastavenie liečby, stravy a ďalších faktorov.⁽²⁰⁾

FAKTORY ROZVOJA REMISIE

Ako vyplýva z patogenézy remisie, skorší záchyt DM sa spája s väčším množstvom zostávajúcich β -buniek, ktoré bývajú v lepšom funkčnom stave, čím sa zvyšuje šanca rozvoja remisie. Medzi ďalšie faktory patrí menej agresívna autoimunitná deštrukcia β -buniek, diagnostikovanie ochorenia v čase pred rozvojom diabetickej ketoacidózy, vyšší C-peptid, neprítomnosť autoprotílátok, vyšší vek, vyššie BMI a mužské pohlavie.^(12–17,21)

Vyšší vek pri diagnóze DM ako faktor pre vznik remisie potvrdili viaceré práce.^(14,21) Dôvodom by mohla byť vyššia frekvencia diabetickej ketoacidózy u mladších detí a rýchlejší proces deštrukcie β -buniek v porovnaní so staršími deťmi a adolescentmi, čo je zodpovedné za menšiu reziduálnu funkciu β -buniek v čase diagnózy DM1.^(14,22)

Vyššie sérové hladiny C-peptidu boli spojené s remisiou v štúdií Passasiniho et al.⁽¹⁴⁾ C-peptid odráža reziduálnu funkciu β -buniek v čase diagnózy T1D. Včasnú diagnózu T1D sprevádzajú vyššie hladiny C-peptidu a vyššia pravdepodobnosť nižšej dennej potreby inzulínu. Remisia je vo viacerých prácach častejšia u chlapcov.^(13,16) Jedným z vysvetlení by mohlo byť, že u dievčat dochádza v puberte k rozsiahlejšej deštrukcii β -buniek.⁽²³⁾ Prítomnosť pankreatických autoprotílátok súvisela so vznikom remisie v štúdií Nagl et al.⁽¹³⁾ Pankreatické autoprotílátky môžu byť spojené s agresívnejšou autoimunitnou deštrukciou β -buniek, čo môže ovplyvniť aj nástup remisie.⁽²⁴⁾ Vyššia hodnota BMI-SDS,⁽¹²⁾ vyšší HCO_3^- ⁽¹⁶⁾ a neprítomnosť diabetickej ketoacidózy^(14,15) mali tiež pozitívny vplyv na rozvoj remisie v niektorých štúdiách. Asociácia remisie s BMI-SDS sa vysvetľuje akceleračnou hypotézou,⁽²⁵⁾ v ktorej inzulínová rezistencia spôsobená prírastkom hmotnosti zhoršuje glykemickú kontrolu a vedie k rýchlejšej diagnóze DM1. Vyšší HCO_3^- a neprítomná DKA odkazujú na skoršiu diagnózu diabetu a lepší stav β -buniek, podobne ako vyšší C-peptid a nižší HbA_{1c} .

Z faktorov, ktoré sa ťažko kvantifikujú, vplyva na rozvoj remisie aj správna edukácia. Ide najmä o správne reagovanie úpravou dávky inzulínu na poklesy glykémii. Pri nesprávnych úpravách dávok exogénneho inzulínu môže dochádzať k preinzulinovaniu pacienta a rozkolísaniu glykémii.

NEREMISIA

U viac ako 50 % detí a dospelých s novozisteným DM1 nedochádza k parciálnej postiniciálnej remisii, a preto sú v budúcnosti vystavení zvýšenému riziku dlhodobých komplikácií. Prediktívny model pozostávajúci zo vstupnej hodnoty bikarbonátu v čase manifestácie DM1 $< 15 \text{ mmol/l}$, veku < 5 rokov, ženského pohlavia a viac ako 3 autoprotílátok súvisiacich s diabetom má 73 % silu predpovedať neremisiu u detí a dospelých s novozisteným DM1.⁽¹⁶⁾

REMISIA A PRODUKTY POKROČILEJ GLYKÁCIE (ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS, AGEs)

AGEs vznikajú ako pokročilé produkty neenzymatickej glykácie bielkovín. Vzťah medzi akumuláciou AGEs v organizme a chronickými komplikáciami diabetu je známy už dlho.⁽²⁶⁾ Najznámejším AGE v krvi je glykovaný hemoglobín, ktorý odráža aj metabolickú kompenzáciu diabetu za obdobie približne 2–3 mesiacov.⁽²⁷⁾ Vyššie hodnoty HbA_{1c} pri zistení DM signalizujú dlhšie trvanie diabetu a vyššie hodnoty hyperglykémie pred diagnostikovaním. Ako negatívny faktor rozvoja remisie ich opísali Wong et al.⁽²⁸⁾ Sú však známe aj AGEs s výrazne dlhším biologickým polčasom, ako má glykovaný hemoglobín. Glykovaný kolagén v koži má biologický polčas 10–15 rokov.^(27,29,30) Keďže HbA_{1c} je jedným z parametrov, ktorý v čase manifestácie diabetu odráža dĺžku predchorobia a je asociovaný aj s nástupom remisie, je predpoklad, že aj hodnota glykovaného kolagénu by mohla byť asociovaná s nástupom remisie. Jeho hodnotu je možné sledovať jednoduchou neinvazívnou metódou – kožnou fluorescenciou (skin autofluorescence, SAF). V našej pilotnej štúdií u 114 detí a adolescentov s novozisteným DM1 sme zistili, že nižšie hodnoty SAF sú nezávisle asociované s vyššou pravdepodobnosťou remisie, a majú dokonca vyššiu prediktívnu hodnotu ako HbA_{1c} (Podoláková et al., v recenznom konaní).

PRIEBEH REMISIE

U približne 80 % detí s DM1 dochádza po začatí inzulínoterapie k určitému funkčnému zotaveniu β -buniek.⁽⁹⁾ To sa prejavuje poklesom denných dávok inzulínu, k čomu zvyčajne dochádza po niekoľkých dňoch (približne na 5.–7. deň) od začiatku liečby inzulínom (u menších detí neskôr). Nie všetky tieto deti však dosiahnu postiniciálnu remisiu, kedy by

mala byť nízka dávka inzulínu a dobrá kompenzácia ochorenia (dávka inzulínu $< 0,5 \text{ j/kg/deň}$ a $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ [53 mmol/mol] podľa ISPAD).⁽⁸⁾ Počas remisie bývajú lepšie a stabilnejšie glykémie, organizmus lepšie zvláda aj určité chyby v diéte alebo v dávkovaní inzulínu. Dĺžka remisie býva ovplyvnená podobnými faktormi ako jej výskyt. Patria sem napríklad vek pri zistení DM, hodnoty C-peptidu ako aj čas od zistenia DM po rozvoj remisie.⁽¹²⁾ Pokračujúcou postupnou autoimunitnou deštrukciou β -buniek ale postupne klesá aj endogénna sekrécia inzulínu a stúpa potreba exogénneho inzulínu.^(31,32) V klinickej praxi vidíme aj „schodový“ vzostup dávky inzulínu, kedy napríklad v dôsledku infekcií prudšie stúpa dávka inzulínu (a po odznení infekcie sa nevráti na pôvodnú hodnotu). Po skončení remisie je nutné dbať na to, aby sa dávka inzulínu adekvátne upravila pri poklese endogénnej sekrécie a vzostupe glykémií.

KOMPLETNÁ REMISIA

Kompletnú remisiu charakterizuje prerušenie inzulínovej liečby na určité obdobie. Podmienkou prerušenia podávania exogénneho inzulínu sú nízke glykémie aj pri veľmi nízkych dávkach inzulínu ($0,5 \text{ IU/deň}$). Kompletná remisia je veľmi zriedkavá a podľa publikovaných prác sa vyskytuje u 0 až 4,2% detí a adolescentov s DM1.^(21,33,34) Prác o kompletnej remisii je ale veľmi málo a väčšinou ide o kazuistiky menej ako 5 pacientov. Faktory rozvoja kompletnej remisie nie sú doposiaľ známe, rovnako ako faktory dĺžky jej trvania. Kompletnej remisii sa veľmi tešia rodičia ako aj samotní pacienti, ktorí si na určité obdobie (zvyčajne niekoľko mesiacov) nemusia pichať inzulín. Z hľadiska ďalšieho manažmentu DM1 a opätovnej liečby inzulínom môže však pri kompletnej remisii niekedy vzniknúť problém. Niektorí rodičia sa po dočasnom prerušení liečby inzulínom tešia, že lekári urobili pri diagnostike DM u dieťaťa chybu a diabetes 1. typu sa zázračne vyliečil. Často toto „uzdravenie“ pripisujú rôznym alternatívnym postupom a s takýmito teóriami sa radi pochvália aj na sociálnych sieťach. Niekedy môže nastať situácia, kedy dieťa chce spraviť radosť svojim rodičom (ktorí sa tešia z „vyliečenia DM“) a pri vzostupe glykémií po skončení kompletnej remisie si samo nasadí inzulín a pichá si ho tajne tak, aby o tom rodičia nevedeli. Pre nedostatočný self-monitoring liečby môžu mať tieto deti paradoxne vyššie riziko vzniku ťažkých hypoglykémií. Preto kompletná remisia a s ňou súvisiace prerušenie liečby inzulínom musí byť dôsledne pripravené a vysvetlené rodičom i dieťaťu. Účasť klinického psychológa na tomto procese je tiež vítaná.

INTERVENCIE A LIEKY OVPLYVŇUJÚCE REMISIU

Fáza DM1 krátko po diagnostikovaní ochorenia až do vymiznutia endogénnej sekrécie inzulínu je obdobím, na ktoré sa zameriava viacero štúdií. Ich cieľom je čo najdlhšie zachovať endogénnu sekréciu inzulínu a vďaka tomu dosiahnuť čo najlepšiu kompenzáciu DM1. Takéto intervencie majú za cieľ aj zvýšiť šancu rozvoja remisie a predĺžiť jej trvanie. V súčasnosti je registrovaných viacero štúdií (www.ClinicalTrials.gov), ktoré sa snažia farmakologicky ovplyvniť autoimunitnú deštrukciu β -buniek pankreasu, a tak predĺžiť endogénnu sekréciu inzulínu. Napriek tomu ešte nie je žiadny rutinne používaný farmakologický prípravok dostupný všetkým pacientom s DM1. Ide najmä o experimentálnu liečbu a klinické skúšania nových prípravkov. Väčšina z týchto látok ale využíva mechanizmy potlačenia autoimunitného procesu, čím sú tieto intervencie často sprevádzané závažnými nežiaducimi účinkami. Preto potrebujú dlhšie pozorovanie, aby sa preukázal ich významný prínos, a zvyčajne sú obmedzené na dospelých pacientov alebo pacientov, ktorí sú diagnostikovaní v skorom štádiu ochorenia.⁽³⁵⁾ Prísne kritériá na zaradenie pacienta do takýchto štúdií ich robia nedostupnými pre väčšinu detských pacientov s DM1 a z pozitívnych účinkov intervencie môžu profitovať len vybraní pacienti.⁽³⁶⁾ Jeden z prípravkov ovplyvňujúcich zachovanie endogénnej sekrécie inzulínu, ktoré boli testované aj u detí, je GAD-Alu. Ide o modifikovanú bielkovinu enzýmu – glutamát dekarboxylázy, ktorá je jedna z antigénových terčov autoimunitného procesu v β -bunkách pankreasu. Viaceré štúdie potvrdili pozitívny efekt tohto prípravku na reziduálnu sekréciu inzulínu a overujú aj jeho bezpečnosť u detí.⁽³⁷⁾

Oveľa dostupnejšie sú nefarmakologické intervenčné štúdie. Poľská štúdia Jamiolkowskej-Sztabkowskej et al. ukazuje prospešnosť pravidelnej fyzickej aktivity, ktorá môže viesť k predĺženiu postiniciálnej remisie.⁽³⁶⁾ Výsledky štúdie dánskych aj českých autorov na niekoľkých desiatkach detských pacientov bez celiakie naznačujú, že bezlepková diéta začatá krátko po manifestácii diabetu môže byť spojená s pomalším tempom poklesu β -buniek, lepšou metabolickou kontrolou a dlhšou a výraznejšou parciálnou remisiou bez negatívneho vplyvu na kvalitu života v porovnaní s pacientami na iba diabetickej diéte.^(18,38) Podobne aj v štúdiu Bouilleta et al. nízkosacharidová strava s vysokým obsahom tukov, ktorá sa začala okamžite po stanovení diagnózy, zabezpečila klinickú remisiu u troch pacientov s diabetom 1. typu.⁽³⁹⁾ Rutinne sa však zatiaľ žiadne z týchto intervenčných

postupov nevyužívajú, pretože chýbajú údaje o ich dlhodobom prínose a bezpečnosti.

NOVÉ TECHNOLOGIE A REMISIA

Veľká pozornosť pri manažmente DM1 u detí sa venuje presnejšiemu monitoringu glykémie a čo najautonómnejšej aplikácii inzulínu podľa nameraných glykémii. Výsledky medicíny založenej na dôkazoch jasne dokumentujú, že pravidelné používanie glukózových senzorov vedie k zlepšeniu glykemickej kompenzácie DM.⁽⁴⁰⁾ Veľmi perspektívnou sa ukazuje aj aplikácia inzulínu pomocou inzulínových púmp, ktoré vedia reagovať úpravou dávky inzulínu na dáta zo senzora (hybridný uzavretý okruh).^(41–43) Nie je známe, že by používanie týchto technológií viedlo k predĺženiu reziduálnej endogénnej sekrécie inzulínu. Detskí pacienti, ktorí majú od manifestácie diabetu glykémie

monitorované senzorom a/lebo sú na liečbe inzulínovou pumpou so senzorom, majú v prvom roku trvania diabetu signifikantne nižšie hodnoty HbA_{1c}.⁽⁴⁴⁾ Dobré hodnoty HbA_{1c} sú jedným z kritérií postiniciálnej remisie, preto použitie senzorov a inzulínových púmp so senzormi môže pozitívne ovplyvniť aj výskyt a dĺžku trvania remisie.⁽²⁰⁾

ZÁVER

Remisia pri DM1 je dôležitá aj v dobe nových inzulínov a nových technológií v liečbe a monitoringu DM1, pretože vie zabezpečiť dobrú kompenzáciu DM na niekoľko mesiacov až rokov. Hoci účinnú liečbu na predĺženie reziduálnej endogénnej sekrécie inzulínu v súčasnosti nepoznáme, veľké množstvo klinických štúdií nám však dáva nádej, že by sa takáto liečba čoskoro mohla objaviť. |

LITERATÚRA

1. Agner T, Damm P, Binder C. Remission in IDDM: prospective study of basal C-peptide and insulin dose in 268 consecutive patients. *Diabetes Care* 1987; 10(2): 164–9.
2. Mortensen HB, Volund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycated haemoglobins in diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48(6): 595–602.
3. Ortqvist E, Falorni A, Scheynius A, et al. Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Paediatr* 1997; 86(11): 1166–71.
4. Lundberg RL, Marino KR, Jasrotia A, et al. Partial clinical remission in type 1 diabetes: a comparison of the accuracy of total daily dose of insulin of < 0.3 units/kg/day to the gold standard insulin-dose adjusted hemoglobin A1c of < / = 9 for the detection of partial clinical remission. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(8): 823–830.
5. Bonfanti R, Boggetti E, Meschi F, et al. Residual beta-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol* 1998; 35(2): 91–5.
6. Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, et al. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Arch Dis Child* 1996; 75(5): 410–5.
7. 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(1): 250–64.
8. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 20–27.
9. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. 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(4): 246–51.
10. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1384–90.
11. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 517–23.
12. Chobot A, Stompor J, Szyda K, et al. Remission phase in children diagnosed with type 1 diabetes in years 2012 to 2013 in Silesia, Poland: An observational study. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(3): 286–292.
13. Nagl K, Hermann JM, Plamper M, et al. Factors contributing to partial remission in type 1 diabetes: analysis based on the insulin dose-adjusted HbA1c in 3657 children and adolescents from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2017; 18(6): 428–434.
14. Passanisi S, Salzano G, Gasbarro A, et al. Influence of Age on Partial Clinical Remission among Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(13).
15. Chiavaroli V, Derraik JGB, Jalaludin MY, et al. Partial remission in type 1 diabetes and associated factors: Analysis based on the insulin dose-adjusted hemoglobin A1c in children and adolescents from a regional diabetes center, Auckland, New Zealand. *Pediatr Diabetes* 2019; 20(7): 892–900.
16. Marino KR, Lundberg RL, Jasrotia A, et al. A predictive model for lack of partial clinical remission in new-onset pediatric type 1 diabetes. *PLoS One* 2017; 12(5): e0176860.

17. **Nwosu BU, Rupendu S, Zitek-Morrison E, et al.** Pubertal lipid levels are significantly lower in youth with type 1 diabetes who experienced partial clinical remission. *J Endocr Soc* 2019; 3(4): 737–747.
18. **Neuman V, Pruhova S, Kulich M, et al.** Gluten-free diet in children with recent-onset type 1 diabetes: A 12-month intervention trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(5): 866–872.
19. **Pyziak A, Zmyslowska A, Bobeff K, et al.** Markers influencing the presence of partial clinical remission in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(11): 1147–1153.
20. **Fonolleda M, Murillo M, Vazquez F, et al.** Remission phase in paediatric type 1 diabetes: new understanding and emerging biomarkers. *Horm Res Paediatr* 2017; 88(5): 307–315.
21. **Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M.** The honeymoon phase in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(2): 101–7.
22. **Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, et al.** Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2010; 11(4): 218–26.
23. **Pozzilli P, Mesturino CA, Crino A, et al.** Is the process of beta-cell destruction in type 1 diabetes at time of diagnosis more extensive in females than in males? *Eur J Endocrinol* 2001; 145(6): 757–61.
24. **Zamaklar M, Jotic A, Lalic N, et al.** Relation between course of disease in type 1 diabetes and islet cell antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 251–3.
25. **Wilkin TJ.** The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(7): 914–22.
26. **Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–86.
27. **Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM.** The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200(4337): 21–7.
28. **Wong TWC, Wong MYS, But WMB.** Features of partial remission in children with type 1 diabetes using the insulin dose-adjusted A1c definition and risk factors associated with nonremission. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2021; 26(2): 118–125.
29. **Vlassara H, Striker GE.** Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(4): 697–719.
30. **Verzija N, DeGroot J, Thorpe SR, et al.** Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000; 275(50): 39027–31.
31. **Shields BM, McDonald TJ, Oram R, et al.** C-peptide decline in type 1 diabetes has two phases: an initial exponential fall and a subsequent stable phase. *Diabetes Care* 2018; 41(7): 1486–1492.
32. **Akivav E, Kushner JA, Herold KC.** Beta-cell mass and type 1 diabetes: going, going, gone? *Diabetes* 2008; 57(11): 2883–8.
33. **Martin S, Pawlowski B, Greulich B, et al.** Natural course of remission in IDDM during 1st yr after diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(1): 66–74.
34. **Simell T, Kaprio EA, Maenpaa J, et al.** Randomised prospective study of short-term and long-term initial stay in hospital by children with diabetes mellitus. *Lancet* 1991; 337(8742): 656–60.
35. **Marek-Trzonkowska N, Mysliwiec M, Iwaszkiewicz-Grzes D, et al.** Factors affecting long-term efficacy of T regulatory cell-based therapy in type 1 diabetes. *J Transl Med* 2016; 14(1): 332.
36. **Jamiolkowska-Sztabkowska M, Glowinska-Olszewska B, Luczynski W, et al.** Regular physical activity as a physiological factor contributing to extend partial remission time in children with new onset diabetes mellitus - two years observation. *Pediatr Diabetes* 2020; 21(5): 800–807.
37. **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(5): 405–14.
38. **Svensson J, Sildorf SM, Pipper CB, et al.** Potential beneficial effects of a gluten-free diet in newly diagnosed children with type 1 diabetes: a pilot study. *Springerplus* 2016; 5(1): 994.
39. **Bouillet B, Rouland A, Petit JM, et al.** A low-carbohydrate high-fat diet initiated promptly after diagnosis provides clinical remission in three patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2020; 46(6): 511–513.
40. **Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study G.** Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17–22.
41. **Thrallkill KM, Moreau CS, Swearingen C, et al.** Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic beta-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(10): 1023–30.
42. **Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 Suppl 27: 302–325.
43. **de Bock M, Dart J, Roy A, et al.** Exploration of the performance of a hybrid closed loop insulin delivery algorithm that includes insulin delivery limits designed to protect against hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(1): 68–73.
44. **Patton SR, Noser AE, Youngkin EM, et al.** Early initiation of diabetes devices relates to improved glycemic control in children with recent-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(7): 379–384.