

Možnosti imunoterapie diabetu 1. typu u dětí a dospívajících

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D.,
prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Diabetes 1. typu je autoimunní onemocnění, při kterém dochází k postupné destrukci beta buněk vedoucí k rozvoji diabetu. Imunoterapie si klade za cíl zastavit proces destrukce a předejít nebo modifikovat rychlost vzniku diabetu. V rámci klinických studií byl testován efekt nejrůznějších látek na zastavení autoimunního procesu. Léčbu lze rozdělit na antigenní, biologickou a podpůrnou. V antigenní léčbě se testuje např. látka GAD-Alum, prezentující autoantigen GAD nebo orálně podávaný inzulin. Biologická léčba zahrnuje látky ovlivňující regulační T lymfocyty, zmírňující autoimunní zánět a snižující počet a fenotyp autoagresivních buněk. Nejnadějnějším z nich je teplizumab, který vede ke změně poměru CD4+ a CD8+ T lymfocytů a přeměnění T lymfocytů od autoagresivních k regulačním. Mezi další látky s potenciálním efektem patří abatacept, alefacept, golimumab, rituximab nebo nízkodávkovaný antithymocytární globulin. Verapamil má potenciál být podpůrným lékem k ochraně beta buněk. Díky výsledkům imunomodulačních studií se objevuje nadějná léčba osob v riziku rozvoje diabetu 1. typu, která může významně oddálit a možná i úplně zastavit autoimunní proces. Spolu s populačním skríníngem preklinických fází diabetu má potenciál zásadně změnit diabetologii.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, imunoterapie, prevence.

Immunotherapy options for type 1 diabetes in children and adolescents

Type 1 diabetes is an autoimmune disease leading to the gradual destruction of beta cells and subsequent development of diabetes. Immunotherapy aims to stop the process of destruction and prevent or modify the rate of diabetes. Clinical trials have tested the effect of various agents to stop the autoimmune process. Treatment can be divided into antigenic, biological and supportive. In antigenic treatment, for example, the GAD-Alum, presenting the GAD autoantigen, or orally administered insulin are being tested. Biologic therapy includes agents that affect regulatory T lymphocytes, reduce autoimmune inflammation, and reduce the number and phenotype of autoaggressive cells. The most promising of these is teplizumab, which results in a change in the ratio of CD4+ to CD8+ T cells and a switch from autoaggressive to regulatory T cells. Other agents with potential effect include abatacept, alefacept, golimumab, rituximab or low-dose antithymocyte globulin. Verapamil has the potential to be a supportive drug to protect beta cells. Thanks to the results of immunomodulatory studies, a promising treatment for people at risk of developing type 1 diabetes is emerging that may significantly delay and perhaps even completely stop the autoimmune process. Together with population screening for preclinical stages of diabetes, it has the potential to fundamentally change pediatric diabetes care.

Key words: type 1 diabetes, immunotherapy, prevention.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Projekt Prevence diabetu 1. typu probíhá s podporou EU grantu HORIZON-JU-IHI-2022-03-01 a Institucionální podpory výzkumné organizace FNM 000064203.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):75-78

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.015>

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.

stepanka.pruhova@fnmotol.cz

Úvod

Diabetes 1. typu (DM1) je autoimunní onemocnění, při kterém dochází k postupné destrukci beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Úbytek beta buněk vede k nedostatečné tvorbě inzulínu následované hyperglykemií a rozvojem diabetu. Předpokládá se, že diabetes se projeví v okamžiku, kdy je autoimunní destrukcí zničena jen část z Langerhansových ostrůvků. Odhaduje se, že je potřeba minimálně 50 % ostrůvků, které stačí k udržení glykémie. Nicméně množství závisí na věku, váze i celkovém nastavení metabolismu pacienta a je tudíž velmi individuální. Vedle ostrůvků, které jsou imunitou již zničeny, jsou v danou chvíli další částečně napadené a současně některé úplně nedotčené. Pokud by se podařilo zastavit autoimunní zánět, mohly by být všechny zbývající ostrůvky zachráněny. To by potenciálně vedlo k remisi diabetu. V ideálním případě by kompletní remise umožnila zachování dostatečné tvorby vlastního inzulínu k prevenci hyperglykémie (1).

Existují dobré příklady nemocí, kde se používá biologická léčba k udržení autoimunního procesu pod kontrolou. Patří sem především revmatická onemocnění nebo chronické střevní záněty. Zvláště u revmatických onemocnění se s imunosupresivní léčbou začalo již před mnoha lety. Možnost zastavit autoimunní proces a díky tomu zmírnit bolest, zabránit kloubní destrukci a zachovat pacientovu hybnost je jasným důvodem, proč léčbu zahájit i s rizikem řady nežádoucích účinků a často nutností léčbu kombinovat a léčit dlouhodobě.

V případě diabetu 1. typu se začalo před zhruba 20 lety zkoušet, co by mohlo destrukci Langerhansových ostrůvků a úbytek funkčních beta buněk ovlivnit. V rozsáhlé mezinárodní studii TRIGR se výzkumníci pokusili preventovat vznik DM1 u jedinců s rizikem vzniku diabetu na základě kombinace alel HLA již od narození tím, že podávali dětem, které nemohly být kojeny, místo běžné kojenecké formule s bovinním proteinem naštěpený hydrolyzát. Bohužel se ukázalo, že intervence nepřinesla žádný rozdíl mezi dětmi, které kravské mléko pily, a dětmi, které ne (2). Studie patří do kategorie primární prevence, jejímž cílem je zcela vzniku autoimunního procesu

zabránit. To se zatím bohužel nedaří žádným způsobem docílit.

Na řadu proto přicházejí možnosti sekundární a terciární prevence, tj. zastavení procesu destrukce Langerhansových ostrůvků v okamžiku preklinických fází (3), kdy jsou přítomny autoprotilátky jako markery tohoto procesu (fáze 1 a 2) anebo až v okamžiku, kdy se již diabetes klinicky projevil (fáze 3).

Jak se měří úspěch imunoterapie diabetu 1. typu

Cílem těchto snah je zcela zastavit autoimunní proces a zvrátit úbytek beta buněk, ideálně směrem k jejich regeneraci. V tom případě by prokazatelným efektem bylo, že se diabetes vůbec neprojeví. Nezbytnou podmínkou je ale časný záchyt dětí a dospívajících v riziku rozvoje DM1. V kterékoli fázi diabetu, tedy i po jeho klinické manifestaci, je možné testovat vlastní tvorbu inzulínu pomocí měření C-peptidu. C-peptid je část molekuly proinzulínu, která se odštěpí při sekreci inzulínu, není součástí žádného roztoku inzulínu používaného k léčbě diabetu a jeho měření tedy vyjadřuje skutečnou vlastní tvorbu inzulínu v těle. Hladina C-peptidu reaguje na vývoj glykémie v průběhu dne, proto se testuje nejen C-peptid nalačno, ale především po zátěži standardním množstvím sacharidů v definovaném jídle. Nejčastěji se používá tzv. MMTT (mixed meal tolerance test, zátěžový test smíšenou stravou). Při něm se měří glykémie a C-peptid nalačno a opakovaně po vypití přesně definovaného množství tekuté výživy (4).

Efekt různých forem imunoterapie se nejdříve testuje právě u pacientů, u kterých již došlo ke klinické manifestaci DM1, tedy ve fázi 3. Za úspěch takové léčby se považuje i částečná remise diabetu, kdy si člověk musí aplikovat méně inzulínu v nižším počtu dávek. Efektivita léčby se ve studiích prokazuje vyšší zachovaného C-peptidu a délkou od diagnózy DM1, kdy zůstává pacient tzv. C-peptid pozitivní. Dalším dobrým parametrem je posouzení vztahu tvorby C-peptidu a hladiny glykovaného hemoglobinu nebo celkové denní potřeby inzulínu k zachování dobré kompenzace diabetu.

Do současné doby lze najít celou řadu klinických studií, které testovaly efekt nej-

různějších látek na zastavení autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků. Obecně lze léčbu rozdělit na antigenní, biologickou a podpůrnou.

Antigenní léčba

Antigenní léčba vychází ze stejného principu jako desenzibilizační léčba u alergií, tj. že podání autoantigenů může navodit imunitoleranci a zastavit autoimunní proces. Příkladem je látka GAD-Alum, prezentující autoantigen GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD) 65 v molekule s aluminem (aluminem). Ve studiích Diagnode a Diagnode-2, které probíhaly za účasti pacientů z České republiky, byla do tříselné lymfatické uzliny pod ultrazvukovou kontrolou aplikována látka GAD-Alum. Efekt aplikace na udržení tvorby C-peptidu je ale po 12 měsících léčby zjištěl pouze u vybraných osob s pozitivitou autoprotilátek anti GAD65 a specifickou kombinací HLA alel (DR3-DQ2). U těchto pacientů by opakovaná aplikace mohla přispět k prezervaci beta buněk na delší dobu (5, 6). Výhodou je minimum nežádoucích účinků a dobrá tolerance. V současné době probíhá konfirmační studie Diagnode-3, do které je možné děti s nově zjištěným diabetem zařadit mimo jiné v dětském Diabetologickém centru Pediatrické kliniky FN v Motole (www.diagnode-3.com/cz).

V rámci některých dalších studií byl testován inzulín jako antigen, který má navodit imunitoleranci. Malá dávka inzulínu se podává orálně a nemá vliv na glykémii. Výsledky těchto studií jsou spíše skeptické. Nicméně jistého efektu bylo navozeno u osob s protilátkami proti inzulínu a určitým polymorfismem v inzulínovém genu. V současné době běží ještě studie testující ideální dávku orálně podávaného inzulínu u dětí ve fázi 1, tj. ve stadiu positivity autoprotilátek proti inzulínu s normální tolerancí glukózy (7).

Imunomodulační léčba v sekundární a terciární prevenci

Vzhledem k autoimunní etiologii diabetu 1. typu je použití imunomodulační léčby logické, má však na rozdíl od antigenní léčby již celou řadu nežádoucích účinků. Imunoterapie zahrnuje léčbu ovlivňující regulační T lymfocyty, zmírňující autoimunní zánět a snižující

počet autoagresivních buněk. Do současné doby probíhala řada studií testujících látky s imunomodulačním potenciálem s různými výsledky. V tabulce 1 (8) jsou uvedeny látky a studie, které přinesly prokazatelný efekt na tvorbu C-peptidu a patří tak mezi nejnadějnější.

Teplizumab

Teplizumab je humanizovaná anti-CD3+ monoklonální protilátka (hOKT3γ1(Ala-Ala)), o které byla publikována data o zastavení progresu diabetu poprvé v roce 2005 (9). CD3 je proteinový komplex, který je součástí TCR (T-cell receptor) aktivující CD8+ (cytotoxické) i CD4+ (regulační) T lymfocyty. Již v první studii, při které byl teplizumab podáván pacientům s nově zjištěným DM1, bylo prokázáno zachování tvorby C-peptidu po dobu jednoho roku od aplikace. To bylo spojeno s nižším HbA1c, tedy lepší kompenzací diabetu, i po další měsíce. Výsledek byl potvrzen studiemi publikovanými v roce 2013 a především v roce 2023, v obou případech s účastí některých českých pediatrických center (10, 11). Nejnovější multicentrická studie zahrnovala 217 pacientů na léčbě teplizumabem a 111 na placebo. V intervenční skupině zůstala vyšší tvorba C-peptidu při nižším HbA1c a nižší potřeba inzulínu než ve skupině, která dostala placebo. I když to neznamena vyléčení diabetu a úplné zastavení autoimunity, je to první krok dokazující, že zpomalení nebo oddálení procesu je možné. Aplikace teplizumabu vede v prvních dnech k celkovému snížení počtu T lymfocytů následované návratem počtu lymfocytů do normy ke konci cyklu. Mezi nežádoucí účinky léčby patří bolesti hlavy, horečka, zvracení, vyrážka a v ojedinělých případech tzv. cytokin-releasing syndrom. Ten představuje kombinaci všech zmíněných stavů spojených s poklesem tlaku a celkově zhoršením stavu. Nicméně nežádoucí účinky nebyly příliš časté a většina studijních subjektů snášela léčbu dobře. I přes snížení počtu T lymfocytů aplikace nevedla k výraznějším infekčním komplikacím, a to dokonce i přes to, že probíhala v době vrcholící pandemie covidu-19 (11).

Protilátka má potenciál u těch, co na ni dobře odpovídají, změnit poměr CD4+ a CD8+ T lymfocytů a změnit nastavení T lymfocytů od autoagresivních k regu-

Tab. 1. Úspěšné studie modifikující průběh autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků po klinické manifestaci diabetu (adaptováno podle Greenbaum 2021)

Rok	Účinná látka	Mechanismus účinku	Způsob podání	Studijní populace	Zdroj
2009	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	83 osob s T1D, věk 8–30 let	(10)
2023	Teplizumab	Modulace T lymfocytů	2 × 12 dní infuzí	318 osob Ab+, věk 8–20 let	(11)
2009	Rituximab	Deplece B lymfocytů	i. v. 1 × týdně, 4 týdny	87 osob s T1D, věk 8–40 let	(16)
2011	Abatacept	Kostimulační blokáda	Měsíčně i. v.	112 osob s T1D, věk 6–45 let	(14)
2013	Alefacept	Cílové CD2 paměťové buňky	i. m. 1 × týdně, 2 × 12 týdnů	49 osob s T1D, věk 12–35 let	(15)
2018	Nízkodávkovaný antithymocytární globulin	Deplece T lymfocytů	2 dny i. v. infuzí	89 osob s T1D, věk 12–45 let	(17)
2020	Anti-IL-21 (+/-Liraglutide)	Blokáda cytokinu ± GLP1 agonisté	i. v. á 6 týdnů, GLP1 s. c. denně	299 osob s T1D, věk < 20 let	(20)
2020	Golimumab	Blokáda cytokinů (anti TNFα)	s. c. á 2 týdny	84 osob s T1D, věk 6–21 let	(22)

lačním (12). Tohoto efektu se snaží využít indikace k použití teplizumabu ve fázi 2, tj. v preklinické fázi, ve které se diabetes ještě plně neprojevil, ale již jsou zjištěné autoprotilátky a začíná se objevovat dysglykemie. I když je změřitelná, budoucí pacienti ještě netuší, že se u nich DM1 začíná rozvíjet. Použití teplizumabu dokázalo oddálit začátek diabetu a zlepšit hladiny C-peptidu u osob ve fázi 2 v průměru o 32,5 měsíce (12, 13). Výsledky studií byly základem žádosti lékovým agenturám FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, U.S. Food and Drug Administration) a EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky, European Medicines Agency) na schválení užití léku teplizumab (firemní název Tziel®) ve fázi 2 diabetu. Na základě těchto dat se 17. listopadu 2022 stal teplizumab v historii první látkou s povolením agenturou FDA pro použití na oddálení klinické manifestace DM1 na území USA. Je určena pro děti starší 8 let a dospělé. Na schválení agenturou EMA se zatím čeká.

Další imunoterapie s potenciálním efektem

CTLA-4 imunoglobulin abatacept má potenciál modulovat kostimulaci a aktivaci lymfocytů. Jeho infuze měly časný efekt na stabilizaci C-peptidu u pacientů s nově zjištěným DM1, ale neměly signifikantní efekt na zpomalení progresu z fáze 1 do fáze 2 nebo 3 u rizikových osob (14). Fúzní protein alefacept cílí na CD2 mediovanou kostimulaci a depleci T lymfocytů sice nepřinesl významný

efekt na zachování C-peptidu rok po začátku diabetu, ale vedl k prodloužení remise až na 24 měsíců (15). Anti-CD20 monoklonální protilátka rituximab cílí na B lymfocyty vedla k lepšímu zachování C-peptidu 12 měsíců po aplikaci, ale neměla dlouhodobý účinek (16). Ve studiích je také testován antithymocytární globulin v různém dávkování s i bez aplikace faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF). Nejlepšího efektu bylo dosaženo při použití nízkých dávek vedoucích k přechodné depleci T lymfocytů (17).

Podpůrná léčba s vlivem na zachování C-peptidu

V některých studiích se můžeme setkat s látkami, které sice neovlivňují imunitní systém, ale mohou pozitivně působit přímo na beta buňky. Předpokládá se, že budou využity v kombinaci s imunomodulačními látkami. Např. tradiční antihypertenzivum verapamil ze skupiny kalciových blokátorů, vede ke zlepšení funkce zbývajících beta buněk a prodloužení jejich přežívání cestou inhibice transkripce proteinu TXNIP (cellular redox thioredoxin-interacting protein). Efekt byl nejprve prokázán na menší skupině dospělých pacientů s nově vzniklým diabetem a posléze potvrzen v další studii (18, 19). Také GLP-1 analog liraglutid má potenciál zlepšit fungování beta buněk. V kombinační léčbě s protilátkou anti-IL-21 došlo ke zlepšení tvorby C-peptidu, jehož hladiny rychle klesly po přerušení léčby (20). Dlouhodobý efekt léčby se zatím hledá.

Časování léčby a strategie

Optimální načasování zahájení léčby je zásadní pro výsledný efekt. Pokud je imunoterapie zahájena po klinické manifestaci diabetu, může sice vést k delšímu zachování prokazatelné tvorby C-peptidu, ale z dlouhodobého hlediska nedokáže zbavit pacienta nutnosti aplikovat inzulin. Pokud se podaří zachytit proces před manifestací diabetu, má včasné zahájení léčby potenciál zachovat tvorbu vlastního inzulinu tak, aby jeho externí dodávka nemusela být k udržení normální glykemie nutná. K vyhledání jedinců v riziku proto nut-

ně potřebujeme populační skríning diabetu 1. typu, jak je více uvedeno v článku B. Berky (3).

Jednoznačný léčebný režim se zatím hledá. V tuto chvíli byla schválena možnost použití léku teplizumab v monoterapii. Nicméně aktuálně již běží studie kombinující např. imunoterapii s podpůrnou léčbou nebo kombinace různých imunomodulačních léků. Zvažují se také např. postupné sekvence, tj. počáteční použití jednoho léku následované po nějaké době lékem z jiné řady (21). Samostatnou otázkou je stratifikace pacientů podle imunitních parametrů a podle toho také volba budoucího

imunomodulačního léku. Např. u pacientů s vysokou hladinou anti-GAD protilátek aplikace léku GAD-Alum a podobně.

Závěr

Díky výsledkům imunomodulačních studií se objevuje nadějná léčba osob v riziku rozvoje DM1, která má potenciál významně oddálit a snad i úplně zastavit autoimunní proces a zabránit tak přechodu diabetu do klinické manifestace. Spolu s populačním skríningem preklinických fází DM1 má léčba potenciál úplně změnit diabetologii.

LITERATURA

1. Simmons K, Sims E. Screening and Prevention of Type 1 Diabetes: Where Are We? JCEM. 2023;108:3067-3079.
2. Writing Group for the TRIGR Study Group, M. Knip, H. Akerblom, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(1):38-48.
3. Berka B, Neuman V, Průhová Š, Šumník Z. Proč začít se screeningem preklinických stádií diabetu 1. typu právě teď? Pediatr. praxi. 2024;25(2) v tisku.
4. Voss MG, Cuthbertson DD, Cleves MM, et al. DPT-1 and TrialNet Study Groups. Time to peak glucose and peak C-peptide during the progression to type 1 diabetes in the diabetes prevention trial and TrialNet cohorts. Diabetes Care. 2021;44(10):2329-2336.
5. Casas R, Dietrich F, Puente-Marin S, et al. Intra-lymphatic administration of GAD-alum in type 1 diabetes: long-term follow-up and effect of a late booster dose (the DIAGNODE Extension trial). Acta Diabetologica. 2022;59:687-696.
6. Nowak C, Lind M, Šumník Z, et al. Intralymphatic GAD-Alum (Diamyd®) Improves Glycemic Control in Type 1 Diabetes With HLA DR3-DQ2. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(9):2644-2651.
7. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, et al. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet auto-immunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. Diabetes Care. 2011;34(6):1301-1305.
8. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. Diabetes. 2021;70:1029-1037.
9. Herold K, Gitelman S, Masharani U, et al. A Single Course of Anti-CD3 Monoclonal Antibody hOKT31(Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at Least 2 Years after Onset of Type 1 Diabetes. Diabetes. 2005; 54:1763-1769.
10. 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.
11. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. PROTECT Study Investigators. Teplizumab and B-Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2023;389(23):2151-2161.
12. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):603-613.
13. Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. Sci Transl Med. 2021;13(583):eabc8980.
14. Orban T, Bundy B, Becker DJ, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. 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.
15. Rigby MR, DiMeglio LA, Rendell MS, et al. T1DAL Study Team. Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:284-294.
16. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et al. Type 1 Diabetes TrialNet Anti-CD20 Study Group. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. N Engl J Med. 2009;361:2143-2152.
17. Haller MJ, Schatz DA, Skyler JS, et al. Type 1 Diabetes TrialNet ATG-GCSF Study Group. Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves b-cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care. 2018;41:1917-1925.
18. Ovalle F, Grimes T, Xu G, et al. Verapamil and beta cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes. Nat Med. 2018;24(8):1108-1112.
19. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, et al. CLVer Study Group. Effect of verapamil on pancreatic beta cell function in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;329(12):990-999.
20. Von Herrath MG, Bain SC, Bode BW, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin (IL)-21 in combination with liraglutide in adults recently diagnosed with type 1 diabetes. Diabetes. 2020;69(Suppl. 1):278.
21. Linsley P, Greenbaum C, Nepom G. Uncovering Pathways to Personalized Therapies in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2021;70:831-841.
22. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. TIGER Study Investigators. Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med. 2020;383:2007-2017.