

**BIAŁEK, Justyna, NITKA, Karolina, WIĘCKOWSKA-DEROŃ, Marta, LESZCZ, Monika, ĆWIK-BŁOTNICKA, Dominika, BORCZYK, Joanna and LEWKOWICZ, Martyna. Teplizumab - current state of knowledge on the effects of teplizumab in preventing the development of type 1 diabetes in people at risk. Journal of Education, Health and Sport. 2023;44(1):288-299. eISSN 2391-8306.**  
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.44.01.018>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45204>  
<https://zenodo.org/record/8260451>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 19.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 18.08.2023. Published: 18.08.2023.

## Research work

### **Teplizumab - current state of knowledge on the effects of teplizumab in preventing the development of type 1 diabetes in people at risk**

### **Teplizumab - aktualny stan wiedzy na temat działania teplizumabu w prewencji rozwoju cukrzycy typu 1 u osób z grupy ryzyka**

#### **Autorzy:**

**Justyna Białek,**

justynabialek111@gmail.com

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, Polska

<https://orcid.org/0000-0002-8447-3395>

**Karolina Nitka,**

Lekarz

bienkokarolina96@gmail.com

Specjalistyczny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, Polska

<https://orcid.org/0000-0001-7070-9224>

**Marta Więckowska-Deroń,**

Lekarz

m.wieckowska9513@gmail.com

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, Polska

<https://orcid.org/0000-0002-7811-8370>

**Monika Leszcz,**

Lekarz

monika1leszcz@gmail.com

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Radzynie Podlaskim, Polska

<https://orcid.org/0000-0002-2041-5890>

**Dominika Ćwik- Błotnicka,**

Lekarz

cwikblotnicka@gmail.com

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie, Polska

<https://orcid.org/0009-0003-2556-2800>

**Joanna Borczyk,**

Lekarz

asiaborczyk1@gmail.com

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Polska

<https://orcid.org/0009-0003-5757-6668>

**Martyna Lewkowicz,**

Lekarz

lewkowicz0martyna@gmail.com

4th Department of Internal Medicine, Lower Silesian Oncology, Pulmonology and Hematology Center in Wrocław, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-2839-2435>,

**Abstrakt:**

**Background and Purpose:** Type 1 diabetes is a chronic autoimmune disease from the group of metabolic disorders, where the immune system attacks and destroys the insulin producing cells of the pancreas, leading to hyperglycemia and the need for lifelong exogenous insulin supplementation. This results in increased morbidity, life threatening complications, shortened lifespan and quality of life. So there is an urgent need to develop prevention and treatment for people at risk of developing type 1 diabetes.

**Current state of knowledge:** Recently, there has been significant progress in the field of immunotherapy with therapeutic strategies that focus on stopping the disease in the presymptomatic stage by preserving residual beta-cell function. Randomized, double-blind clinical trials of teplizumab were conducted in relatives of patients with established type 1 diabetes who had not yet been diagnosed with the disease, but were at high risk of developing clinical disease, based on these studies The FDA has approved teplizumab, under trade name Tziel, as a treatment to delay the onset of type 1 diabetes.

**Conclusion:** The reviewed research papers present strong evidence that teplizumab halts the severe decline in beta cells and possibly improves their function after treatment in a high-risk population. In addition, the effect persists.

**Key words:** teplizumab; type 1 diabetes,

#### **Streszczenie:**

**Wstęp i cel:** Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną z grupy zaburzeń metabolicznych, gdzie układ odpornościowy atakuje i niszczy komórki trzustki produkujące insulinę, co prowadzi do występowania hiperglikemii i konieczności dożywotniej egzogennej suplementacji insuliny. Wiąże się ona z zwiększoną chorobowością, zagrażającymi życiu powikłaniami, oraz ma wpływ na długość i jakość życia. Istnieje więc pilna potrzeba opracowania profilaktyki identyfikacji, zapobiegania i leczenia osób z grupy ryzyka rozwinięcia cukrzycy typu 1.

**Aktualny stan wiedzy:** W ostatnim okresie w dziedzinie immunoterapii nastąpił znaczny postęp dotyczący strategii terapeutycznych, które skupiają się na zatrzymaniu choroby w stadium przedobjawowym przez zachowanie resztkowej funkcji komórek beta. Przeprowadzono randomizowane, badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą dotyczące działania teplizumabu, w których wzięli udział krewni pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1, u których nie rozpoznano jeszcze cukrzycy typu 1, ale byli oni w grupie wysokiego ryzyka rozwoju klinicznie jawnej choroby, na podstawie tych badań FDA zatwierdziło teplizumab pod nazwą Tziel jako lek opóźniający wystąpienie cukrzycy typu 1.

**Wnioski:** Analizowane prace naukowe przedstawiają mocne dowody na to, że teplizumab powstrzymuje ciężki spadek liczby komórek beta i prawdopodobnie poprawia ich funkcję, po leczeniu w populacji wysokiego ryzyka. Ponadto efekt utrzymuje się.

**Słowa kluczowe:** teplizumab; cukrzyca typu 1

### **Wstęp:**

Cukrzyca typu I jest to przewlekła choroba autoimmunologiczną wiążącą się z niszczeniem i utratą zdolności komórek beta znajdujących się w wyspach Langerhansa trzustki do produkcji insuliny, hormonu niezbędnego do życia, w wyniku autodestrukcyjnego działania układu odpornościowego, co skutkuje koniecznością jej dożywotniej egzogennej suplementacji (1,3). Jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych wieku dziecięcego na świecie (6,12). Badania wykazują że dorośli i dzieci mają różną dynamikę rozwoju choroby, dzieci mają większe ryzyko zachorowania na cukrzycę jak również ewolucja choroby do stadium trzeciego zachodzi u nich szybciej. Dlatego tak ważne jest spersonalizowane podejście do profilaktyki, diagnostyki i leczenia każdego pacjenta (19). Liczba osób z rozpoznawaną cukrzycą typu I stale wzrasta (1,3), diagnoza wiąże się z występowaniem zwiększonego ryzyka powikłań, i skróceniem lat życia wraz z długością trwania choroby, najczęściej dotyczy dzieci i młodych dorosłych (1,11).

Jest to poligenetyczna choroba gdzie około 50 % ryzyka powiązane jest z występowaniem HLA klasy II haplotypami HLA-DR i HLA-DQ, jak wskazują badania osoby mające chorego członka rodziny mają 15-krotnie zwiększone ryzyko rozwinięcia cukrzycy typu I (3,5). W związku z tym manipulacja w obrębie tych genów przy użyciu terapii genowej mogłaby w przyszłości umożliwić bardziej całościowe podejście w kierowaniu chorobą (18). Pomimo znanych genetycznych podstaw, większość chorych, u których została zdiagnozowana cukrzyca typu 1, nie posiada krewnego z tą chorobą, co utrudnia opracowanie i wprowadzenie pierwotnej profilaktyki choroby (14).

Pomimo stałych postępów w leczeniu cukrzycy obecna farmakoterapia polega na przyjmowaniu insuliny egzogennej najczęściej za pomocą podskórnych wstrzyknięć powtarzanych w ciągu dnia (15), ale również za pomocą pomp insulinowych lub hybrydowych pomp insulinowych pętli zamkniętej (6,11), oraz odpowiedniej diecie, aktywności fizycznej, regularnej kontroli poziomu glukozy (12), który może być także prowadzony przy pomocy systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM) (15), który pozwala na utrzymywanie niższego poziomu hemoglobiny HbA1c, oraz rzadszego występowania epizodów hiper i hipoglikemii (16). Udowodniono związek między występowaniem powikłań cukrzycy, a miarami zmienności glikemii

w ciągu dnia uzyskanymi z CGM (21). Dzięki wprowadzaniu nowych technologii i rozwojowi nauki wielu pacjentów ma stosunkowo dobry standard życia, jednak niezmiennie choroba ta wiąże się z występowaniem poważnych powikłań i zwiększoną śmiertelnością (20,21).

Ostatnie postępy w immunoterapii dotyczyły opracowania terapii celowanej działającej na określone szlaki odpowiedzi immunologicznej biorącej udział w destrukcji komórek wysp trzustkowych, czego obiecującym przedstawicielem jest Teplizumab (6). Jest to obiecujący krok w kierunku zapobiegania rozwojowi cukrzycy typu 1, to lek biologiczny, humanizowane przeciwciało monoklonalne anti- CD3 niewiążące receptora Fc. Teplizumab łącząc się z limfocytami T odpowiedzialnymi za destrukcję komórek beta trzustki zmniejsza ich aktywność przez co spowalnia niszczenie komórek beta i utratę ich funkcji co pozwala na wydłużenie okresu endogennej produkcji insuliny bez konieczności jej egzogennej suplementacji (1).

### **Cel pracy:**

Praca powstała celem podsumowania aktualnego stanu wiedzy na temat działania teplizumabu w prewencji rozwoju cukrzycy typu 1 u osób z grupy ryzyka.

### **Materiały i dowody:**

Założenia dotyczące działania i właściwości wyróżniających Teplizumab eksloatowano na podstawie przeprowadzonego przez TrialNet randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą badania klinicznego (1,2).

Cukrzyca zaczyna rozwijać się od wytworzenia przez organizm człowieka autoprzeciwciał, przy utrzymującym się jeszcze prawidłowym poziomi glikemii (stadium 1), kolejno pojawia się dyslipidemia w postaci nieprawidłowej tolerancji glukozy (stadium 2), a następnie rozwija się postać objawowa z hiperglikemią w teści OGTT i na czczo charakterystyczną dla cukrzycy (estadium 3), pierwsze dwa etapy są niezauważalne dla pacjenta, możliwe do rozpoznania są tylko na podstawie wykonania badań przesiewowych (3,5). Już wiele lat przed wystąpieniem jawnie klinicznie cukrzycy we krwi można stwierdzić przeciwciała przeciwko insulinie lub niektórym składnikom komórek beta trzustki (1,15).

Do badania TrialNet Study Group zostały zakwalifikowane osoby spokrewnione z osobami u których zdiagnozowano cukrzycę typu I, z nieprawidłową tolerancją glukozy w doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT), bez klinicznych objawów cukrzycy, u których wykryto co najmniej dwa autoprzeciwciała związanych z rozwojem CT1 to jest w 2 stadium CT1 (1,15).

W badaniu wzięło udział 76 uczestników, którzy otrzymali 14-dniową dożylną terapię teplizumabu lub wlew soli fizjologicznej zgodnie z przynależnością do grupy badawczej ( 44 osoby) lub grupy kontrolnej (32 osoby) (1).

U uczestników badania przeprowadzano regularnie, w odstępach co 6 miesięcy kontrolne testy OGTT, które pozwalały sprecyzować okres czasu jaki upłynął od randomizacji (od daty podania leku) do daty ewentualnego rozwoju cukrzycy typu I. Mediana okresu obserwacji pacjentów w pierwszym etapie badania to 745 dni ( sięgająca od 74 do 2683 dni) (1). W drugim etapie badania mediana wydłużona została do 923 dni (2).

Badanie ujawniło, że jeden 14-dniowy kurs terapii teplizumabem opóźnił rozwój cukrzycy typu I u osób w grupie ryzyka o średnio 24 miesiące w pierwszym etapie badania (1,3), a w kolejnym etapie do 32,5 miesiąca (5).

Analiza otrzymanych wyników ujawniła, że u znacznie niższego odsetka osób z grupy badawczej to jest 19 osób (43% z 44 uczestników grupy) niż u osób z grupy kontrolnej to jest 23 osoby (72% z 32 uczestników grupy) rozpoznano cukrzycę typu I, podczas okresu obserwacji w trakcie I etapu badania. Zaobserwowano również znacznie niższy wskaźnik rozwoju choroby wśród badanych, który średnio wynosił 14,9% na rok w grupie która otrzymała teplizumab, w porównaniu do 35,9% na rok w grupie placebo (1).

Przekalkulowano, że średni czas który upłynął od randomizacji do diagnozy to 48,4 miesiąca w grupie badawczej i 24,4 miesiąca w grupie kontrolnej w pierwszym etapie badania (1), w kolejnym etapie wartości te wynosiły kolejno 59,6 i 27,1 miesiąca (2,6).

Zauważono że terapia teplizumabem ma największe skutki w trakcie 1 roku od podania, charakteryzując się znacznie mniejszym odsetkiem badanych u których zdiagnozowano cukrzycę typu I ( 3 z 44 osób) w porównaniu z 14 z 32 osób w grupie której podano placebo (1).

II etap badania ujawnił, że u 50% badanych z grupy badawczej i 22% z grupy kontrolnej nie zostało zdiagnozowanych z cukrzycą typu I w trakcie okresu obserwacji (2).

Otrzymane wyniki badania klinicznego zostały zweryfikowane przez TrialNet Eligibility and Events Committee (1).

Badano również poziom produkcji C-peptydu pozwalającego określić rzeczywistą produkcję insuliny przy trzustkę. U pacjentów w grupie badawczej jego poziom utrzymywała się na wyższym poziomie niż u pacjentów z grupy kontrolnej (2,4).

Do tej pory u chorych którzy przyjęli teplizumab pojawiły się nieliczne skutki uboczne. Zaobserwowano spadek liczby limfocytów, które osiągnęły najniższy poziom 5 dnia, następnie powrócił do normy u wszystkich uczestników, w większości do około 45 dnia od podania leku. U 16 uczestników pojawiła się przejściowa wysypka. Zaobserwowano również związek z reaktywacją

wirusa Epstein- Barr, przez wzrost poziomu EBV DNA we krwi, oraz występowanie objawów takich jak zapalenie gardła, kataru oraz kaszlu (1).

### **Stan aktualnej wiedzy:**

Wraz z rozwojem technologii i postępem naszego zrozumienia mechanizmów immunologicznych prowadzących do rozwoju cukrzycy, umożliwiło nam to rozwój innowacyjnego podejścia prewencyjnego, które ukierunkowane jest na zatrzymanie destrukcyjnego działania układu immunologicznego w przeciwieństwie do aktualnie prowadzonej farmakoterapii polegającej na kontroli glikemii przy użyciu insuliny (3,11). Obecnie profilaktyka cukrzycy typu 1 skoncentrowana jest na rozwoju terapii autoimmunologicznych (17). Badania potwierdziły bardzo ważne znaczenie systematycznej kontroli oraz utrzymywania stężeń glukozy w wąskim zakresie docelowym u chorych z cukrzycą typu I w każdym wieku. Aktualne zalecane docelowe wartości glikemii dla małych dzieci to HbA1c 7,0%, jeśli to możliwe i bez ryzyka ciężkiej hipoglikemii (13).

Aktualnie nie ma dowodów na to że komórki beta trzustki mają zdolność do namnażania się lub zdolność regeneracji, w związku z tym jedynym możliwym kierunkiem działania naukowców działających w tej dziedzinie jest zwrócenie się w kierunku prewencji autoimmunologicznej destrukcji tych komórek (3).

FDA w październiku 2022 roku zatwierdziła TZIELD do stosowania w celu opóźnienia wystąpienia CT1 w stadium 3 u pacjentów dorosłych oraz dzieci w wieku 8 lat i starszych z stadium 2 CT1(8).

Aktualnie prowadzone jest badanie randomizowane, podwójnie ślepe, wielonarodowe, wieloośrodkowe Recent-Onset Type 1 Diabetes Trial Evaluating Efficacy and Safety of Teplizumab (PROTECT) z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 8–17 lat u których zdiagnozowano cukrzycę typu I w ostatnich 6 tygodniach (6,17). Gdzie głównym celem jest stwierdzenie czy dwa kursy teplizumabu podane w odstępie 6 miesięcy spowalniają utratę komórek  $\beta$  i zachowują ich funkcję przez 18 miesięcy, jak również ocena poprawy kluczowych parametrów klinicznych leczenia cukrzycy, określenie bezpieczeństwa i tolerancji teplizumabu oraz ocena farmakokinetyki i immunogenności teplizumabu (6).

### **Podsumowanie:**

Autorzy badania na Teplizumabie wnioskuje, że lek ten znacząco opóźnia progresję do klinicznie jawnej postaci cukrzycy typu I w grupie osób wysokiego ryzyka (1,17). Ma to znaczną

wartość dla osób zagrożonych rozwojem cukrzycy typu I, zwłaszcza dzieci u których choroba wiąże się w wieloma trudnościami codziennej farmakoterapii, znacznymi powikłaniami wraz z upływem lat jawnej choroby (1,11).

Na podstawie analizy produkcji C-peptydu wykazano że terapia teplizumabem poprawiła funkcje komórek beta trzustki, a działanie to utrzymuje się (4,10), zauważono zatrzymanie spadku produkcji C-peptydu i jego stabilizację (2). Utrzymanie funkcji komórek beta ma ogromne znaczenie w prewencji i hamowaniu rozwoju cukrzycy typu I (20).

Poszerzona analiza kontrolna wykazała, że teplizumab działa najlepiej u osób z najbardziej zaawansowaną postacią CT1 w stadium 2 (7).

Analizowane dwa etapy badania klinicznego są pierwszymi wykazującymi poprawę odpowiedzi metabolicznych i opóźnienie rozpoznania cukrzycy dzięki terapii immunologicznej (2).

Analizując wnioski wysunięte na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych należy jednak brać pod uwagę, że w badaniu brała udział niewielka ilość uczestników, w tym większość były to osoby rasy białej, 55 z nich były to osoby poniżej 18 roku życia (1).

Dzięki dostępności nowych terapii, dzięki którym można opóźnić rozwój cukrzycy typu 1, szansa na radykalną zmianę przyszłości pacjentów jest ogromna (5). Kompleksowe terapia cukrzycy typu 1 wymaga pracy multidyscyplinarnych zespołów, w skład których wchodzi specjaliści z zakresu medycyny, jak również psychologii (12).

Teplizumab to niewątpliwie przełom w leczeniu cukrzycy typu 1. Konieczne są jednak dalsze badania nad jego skutecznością i bezpieczeństwem stosowania. Odkrycie tego leku wpłynie zapewne na rozwój diagnostyki cukrzycy na wczesnym etapie (2).

Wraz z obiecującym postępowaniem prewencji cukrzycy typu 1 prawdopodobne jest, że dożylna terapia przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD3 będzie również dalej badana w innych chorobach autoimmunologicznych (9).

## **Materiały dodatkowe**

Brak

## **Autorskie Wkłady**

Konceptualizacja, JB (Justyna Białek) i KN; metodologia, ML (Monika Leszcz); pismo - przygotowanie zgrubne, JB (Joanna Borczyk); pisanie - recenzja i redakcja, JB (Justyna Białek) i MWD, DĆB; nadzór, JB (Justyna Białek); administracja projektami, ML (Martyna Lewkowicz); Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.



## **Finansowanie**

Badania te nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

## **Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej**

Nie dotyczy.

## **Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Nie dotyczy.

## **Oświadczenie o dostępności danych**

W tym badaniu przeanalizowano publicznie dostępne artykuły i dane w przeglądarce internetowej PubMed.

## **Konflikt interesów**

Autorzy oświadczają, że badanie zostało przeprowadzone przy braku jakichkolwiek powiązań handlowych lub finansowych, które mogłyby być interpretowane jako potencjalny konflikt interesów.

## **Bibliografia:**

1. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. - Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31180194; PMCID: PMC6776880.
2. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody positive high-risk individual- Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and

stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med.* 2021 Mar 3;13(583):eabc8980. doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980. PMID: 33658358; PMCID: PMC8610022.

3. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes- Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jan 7;31(1):46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31839487; PMCID: PMC6986815.

4. The Deterrence of Rapid Metabolic Decline Within 3 Months After Teplizumab Treatment in Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes- Sims EK, Cuthbertson D, Herold KC, Sosenko JM. The Deterrence of Rapid Metabolic Decline Within 3 Months After Teplizumab Treatment in Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2021 Dec;70(12):2922-2931. doi: 10.2337/db21-0519. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34551936; PMCID: PMC8660991.

5. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective- Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, Hagopian W, Knip M, Long AE, Martin F, Mathieu C, Rewers M, Steck AK, Wentworth JM, Rich SS, Kordonouri O, Ziegler AG, Herold KC; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes.* 2022 Apr 1;71(4):610-623. doi: 10.2337/dbi20-0054. PMID: 35316839; PMCID: PMC9114719.

6. Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes- Smigoc Schweiger D: Recent Advances in Immune-Based Therapies for Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr* 2022. doi: 10.1159/000524866

7. Felton JL. Timing of Immunotherapy in Type 1 Diabetes: The Earlier, the Better? *Immunohorizons.* 2021 Jul 14;5(7):535-542. doi: 10.4049/immunohorizons.2000105. PMID: 34261674.

8. Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswaraiah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *MAbs.* 2023 Jan-Dec;15(1):2153410. doi: 10.1080/19420862.2022.2153410. PMID: 36472472; PMCID: PMC9728470.

9. Kuhn C, Weiner HL. Therapeutic anti-CD3 monoclonal antibodies: from bench to bedside. *Immunotherapy.* 2016 Jul;8(8):889-906. doi: 10.2217/imt-2016-0049. Epub 2016 May 10. PMID: 27161438.

10. Jacobsen LM, Bundy BN, Greco MN, Schatz DA, Atkinson MA, Brusko TM, Mathews CE, Herold KC, Gitelman SE, Krischer JP, Haller MJ. Comparing Beta Cell Preservation Across Clinical Trials in Recent-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020 Dec;22(12):948-953. doi: 10.1089/dia.2020.0305. Epub 2020 Oct 20. PMID: 32833543; PMCID: PMC7757538.
11. Lord S, Greenbaum CJ. Insulin is necessary but not sufficient: changing the therapeutic paradigm in type 1 diabetes. *F1000Res.* 2020 Jul 30;9:F1000 Faculty Rev-827. doi: 10.12688/f1000research.21801.1. PMID: 32789003; PMCID: PMC7400689.
12. Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1 en niños, adolescentes y sus familias. Revisión de la literatura [Psychosocial impact of type 1 diabetes mellitus in children, adolescents and their families. Literature review]. *Rev Chil Pediatr.* 2018 Jun;89(3):391-398. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062018005000507. PMID: 29999147.
13. Monaghan M, Bryant BL, Inverso H, Moore HR, Streisand R. Young Children with Type 1 Diabetes: Recent Advances in Behavioral Research. *Curr Diab Rep.* 2022 Jun;22(6):247-256. doi: 10.1007/s11892-022-01465-0. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35435615; PMCID: PMC9013975.
14. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018 Jun 16;391(10138):2449-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5. PMID: 29916386; PMCID: PMC6661119.
15. Akil AA, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J Transl Med.* 2021 Apr 1;19(1):137. doi: 10.1186/s12967-021-02778-6. PMID: 33794915; PMCID: PMC8017850.
16. Marks BE, Wolfsdorf JI. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 17;11:128. doi: 10.3389/fendo.2020.00128. PMID: 32256447; PMCID: PMC7089921.
17. von Scholten BJ, Kreiner FF, Gough SCL, von Herrath M. Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2021 May;64(5):1037-1048. doi: 10.1007/s00125-021-05398-3. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595677; PMCID: PMC8012324.

18. Chellappan DK, Sivam NS, Teoh KX, Leong WP, Fui TZ, Chooi K, Khoo N, Yi FJ, Chellian J, Cheng LL, Dahiya R, Gupta G, Singhvi G, Nammi S, Hansbro PM, Dua K. Gene therapy and type 1 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018 Dec;108:1188-1200. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.138. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30372820.
19. Carr ALJ, Evans-Molina C, Oram RA. Precision medicine in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1854-1866. doi: 10.1007/s00125-022-05778-3. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35994083; PMCID: PMC9522741.
20. Ludvigsson J. Autoantigen Treatment in Type 1 Diabetes: Unsolved Questions on How to Select Autoantigen and Administration Route. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 26;21(5):1598. doi: 10.3390/ijms21051598. PMID: 32111075; PMCID: PMC7084272.
21. Yapanis M, James S, Craig ME, O'Neal D, Ekinici EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):e2221-e2236. doi: 10.1210/clinem/dgac034. PMID: 35094087; PMCID: PMC9113815.