

„Cukrzyca podwójna”: współistnienie cukrzycy typu 1 i typu 2

„Double diabetes”: coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus

Joanna Sieniawska, Katarzyna Rębowicz, Wiktoria Osiak, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną

Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine-Metabolic Laboratory, Medical University of Lublin Student Scientific Society at the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine-Metabolic Laboratory

Słowa kluczowe

cukrzyca podwójna, dzieci, nastolatki

Key words

double diabetes, children, adolescents

Streszczenie

Zapadalność na cukrzycę wzrosła dramatycznie w ciągu ostatnich 30 lat, cukrzyca jest obecnie jednym z najważniejszych problemów na świecie. Cukrzyca podwójna jest nowym typem choroby w klasyfikacji cukrzycy, w którym współistnieją insulinooporność i otyłość, wraz z obecnością przeciwciał przeciw komórkom wysp trzustkowych. Pacjenta pediatrycznego z „double diabetes” charakteryzuje jedna z dwóch możliwych sytuacji: prezentując typowy obraz kliniczny cukrzycy typu 2, ma jednocześnie stwierdzone przeciwciała, przez długi okres nie wymaga insulinoterapii, lub będąc pacjentem z typem 1 cukrzycy wykazuje insulinooporność, mogą też występować pozostałe składowe zespołu metabolicznego – dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze.

Abstract

Diabetes incidence has increased dramatically during the last 30 years and is now one of the most important problems worldwide. Double diabetes is a new type of the disease in diabetes classification, with the coexistence of insulin resistance and obesity together with the presence of autoantibodies to islet cell antigens. The pediatric patient with double diabetes is characterized by one of the two situations: by a typical clinical picture of diabetes type 2 accompanied by increased levels of anti-islet autoantibodies. Such a patient does not need insulin therapy for a long time. The other situation – in a patient with diabetes type 1 insulin resistance and other components of metabolic syndrome coexist: dyslipidemia and arterial hypertension.

Endokrynol. Ped. 2016.15.3.56.49-54.

© Copyright by PTEIDD 2016

Pediatr. Endocrinol. 2016.15.3.56.49-54.

© Copyright by PTEIDD 2016

Wstęp

W ostatnich latach cukrzyca zajęła wysoką pozycję w hierarchii najważniejszych problemów zdrowotnych świata i jako jedyna choroba niezakaźna została uznana przez ONZ za epidemię XXI wieku. Wzrost zachorowalności obserwuje się zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. Podczas gdy jeszcze 30 lat temu cukrzyca typu 2 (T2DM) wśród dzieci i młodzieży

była rzadkością, obecnie obserwuje się gwałtowny wzrost zachorowalności na ten typ cukrzycy, co niewątpliwie przypisać można epidemii otyłości wśród najmłodszych [1]. Jak podaje Instytut Żywności i Żywienia, już co piąte dziecko w wieku szkolnym boryka się z nadwagą lub otyłością.

Chociaż otyłość i wynikająca z niej insulinooporność kojarzone są głównie z cukrzycą typu 2 (T2DM), coraz częściej postuluje się, że odgrywają one istotną rolę także w patogenezie cukrzycy typu

1 (T1DM)[2,3]. Badania EURODIAB wykazały, że roczny przyrost zachorowalności na T1DM wśród dzieci do 15 r.ż. wynosi około 4%, a najbardziej zaznaczony jest w grupie pacjentów do 4 r.ż. (5,4%). Jeśli obecne trendy się utrzymają, przewiduje się podwojenie liczby nowych przypadków cukrzycy typu 1 w tej grupie wiekowej w roku 2020 w stosunku do roku 2005 [4].

Obraz kliniczny cukrzycy typu 1 i 2

Powszechnie wiadomo, że T1DM wiąże się z gwałtowniejszym początkiem choroby. U pacjenta zwykle rozwija się poliuria, polidypsja, często także kwasica ketonowa. Przynajmniej jeden rodzaj związanych z cukrzycą autoprzeciwciał występuje u 85–90% chorych [5]. Wywiad rodzinny jest dodatni w 10% przypadków [6]. Jeśli obraz kliniczny jest typowy dla cukrzycy typu 1, ale nie wykrywa się przeciwciał, stwierdzana jest cukrzyca idiopatyczna typu 1b [5,7].

Dzieci, u których diagnozowana jest T2DM, są otyłe, a choroba rozpoczyna się u nich później, przeważnie w okresie dojrzewania płciowego [8,9]. W tym czasie obserwuje się fizjologiczny wzrost insulinooporności, co uważa się za czynnik

spustowy dla rozwoju choroby [10,11]. Badania ankietowe wykazały, że w Polsce najczęściej rozpoznanych cukrzycy typu 2 postawiono właśnie wśród dzieci między 10 a 14 rokiem życia [12,13]. Zdecydowana większość, bo aż 75% młodych pacjentów z T2DM, posiada krewnego pierwszego lub drugiego stopnia cierpiącego na to samo schorzenie [14].

Obecnie decyzja o kwalifikacji pacjenta do pierwszego lub drugiego typu oparta jest na obrazie klinicznym, obecności autoprzeciwciał (GAD,IAA,IA2,ZnT8) i poziomie peptydu C[15]. Ten ostatni jednak może być kłopotliwy do interpretacji, ponieważ stężenie peptydu C rutynowo podwyższone w początkowej fazie T2DM spada w okresie ostrej dekomensacji. Z kolei poziom tego białka typowo niski w T1DM może wzrosnąć u pacjentów otyłych z towarzyszącą insulinoopornością [14,16].

„Double diabetes”

Pomimo różnic, które występują pomiędzy wymienionymi typami cukrzycy, obecnie wiadomo, że fenotypy T1DM i T2DM mogą się nakładać, a co więcej, do sytuacji takiej dochodzi coraz częściej. Otyłość stwierdza się już u 15–25% pacjentów ze



Ryc. 1. Związek między cukrzycą typu 1, typu 2 i cukrzycą mieszaną
Fig. 1. Connection between type 1 diabetes, type 2 diabetes and double diabetes

świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [17]. W badaniach przeprowadzonych na populacji niemieckiej obecność autoprzeciwciał stwierdzono u 36% dzieci klasyfikowanych jako T2DM (dla porównania częstość występowania przeciwciał w próbie złożonej ze zdrowych dzieci w wieku szkolnym wynosiła 1%) [18].

Równoczesne występowanie cech charakterystycznych dla obydwu typów cukrzycy określa się mianem cukrzycy mieszanej, podwójnej (DD, *double diabetes*), hybrydowej czy cukrzycy typu 1.5. Do tej kategorii bywa zaliczana LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) i jej młodzieńczy odpowiednik LADY (*latent autoimmune diabetes in youth*) [3,18,19]. Pojęcie cukrzycy mieszanej jest stosunkowo nowe – po raz pierwszy użyto go w 1991 r., gdy zaobserwowano, że pacjenci z typem 1 cukrzycy z wywiadem rodzinnym dodatnim wobec cukrzycy typu 2 częściej mieli nadwagę i rzadko osiągnęli oczekiwane wyrównanie glikemii, nawet na wysokich dawkach insuliny [20].

Co kryje się pod określeniem „double diabetes”? Kryteria diagnostyczne tej jednostki chorobowej nie zostały dotychczas jednoznacznie sformułowane. Koncepcja zaproponowana przez Pozzilliego zakłada, że w cukrzycy mieszanej występuje przewaga tzw. obciążenia metabolicznego (*metabolic load*) charakteryzującego T2DM, nad

obciążeniem autoimmunologicznym (*autoimmune load*), typowym dla T1DM [3,21]. Na cukrzycę podwójną wskazują więc:

Obraz kliniczny T2DM, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, podwyższone BMI.

Obecność niektórych cech klinicznych przypisywanych T1DM, takich jak poliuria i polidypsja, utrata masy ciała, rozwój kwasicy ketonowej.

Obecność autoprzeciwciał przeciwwyspowych, które mają jednak mniejszy udział w patogeniezie cukrzycy mieszanej w porównaniu z T1DM.

Należy zaznaczyć, że cechy T1DM i T2DM mogą współistnieć w momencie wykrycia choroby lub rozwijać się z upływem czasu [22]. Niekiedy może być więc konieczna weryfikacja postawionej już diagnozy, gdy do dotychczasowego obrazu klinicznego dołączają nowe objawy charakterystyczne dla cukrzycy innego typu. Reasumując, pacjenta pediatrycznego z „double diabetes” charakteryzuje jedna z dwóch możliwych sytuacji:

prezentując typowy obraz kliniczny cukrzycy typu 2, ma jednocześnie stwierdzone przeciwciała; przez długi okres nie wymaga insulinoterapii,

z typem 1 cukrzycy współistnieje u niego insulinooporność, mogą też występować pozostałe składowe zespołu metabolicznego, tj. dyslipidemia i nadciśnienie.

Tabela 1. Patogeneza i cechy kliniczne DD, w porównaniu do T1D i T2D
Table 1. Pathogenesis and clinical signs DD in comparison to T1D and T2D

	T1D	DD	T2D
Wiek zachorowania	dzieci ++++ nastolatki ++ dorośli ++	dzieci ++ nastolatki ++ dorośli (LADA) +	dzieci + nastolatki ++ dorośli +++
Główne predyspozycje genetyczne	MHC klasy I i II, Ins VNTR, CTLA-4, PTPN22	?	APM1, PPARy2, PtdCho-1, TCF7L2
Czynniki środowiskowe	dieta, wirusy, mleko krowie w okresie niemowlęcym	dieta, siedzący tryb życia	dieta, siedzący tryb życia
Krążące p/ciała przeciwko komórkom β	+++	+	-
Odpowiedź T-	+++	++	-
Sekrecja C-peptydu	-	+	+++
Insulinooporność	- lub +	++	+++
Markery stanu	+	++	+++
Powikłania	+	++	+++

Poglądy na patogenezę

Być może cukrzyca mieszana nie jest tylko przypadkowym nałożeniem się dwóch różnych schorzeń u jednego pacjenta. Zgodnie z zaproponowaną przez T.J. Wilkina hipotezą akceleracji otyłość i rozwój procesów autoimmunologicznych są ze sobą powiązane. Nadmierne przybranie na wadze skutkuje insulinoopornością, a ta wymusza na komórkach wysp trzustkowych produkcję większej ilości insuliny. Przeciążone komórki ulegają apoptozie, uwalniając przy tym autoantygeny, które indukują powstanie związanych z cukrzycą przeciwciał u osób genetycznie predysponowanych [23]. Istotą hipotezy akceleracji jest interakcja między insulinoopornością (czynnikiem napędzającym) a genotypem (modulatorem). Ta właśnie interakcja determinuje prawdopodobieństwo wystąpienia choroby. Na rozwój insulinooporności wpływ mają czynniki środowiskowe: nadmierna podaż kaloryczna i brak aktywności fizycznej. Im większa presja środowiskowa i metaboliczna, tym szybsza utrata komórek β i niższy wiek ujawnienia się cukrzycy. To pozwalałoby wyjaśnić wzrost liczby przypadków cukrzycy głównie wśród najmłodszych (0–5 lat). Dotychczasowe badania potwierdzają odwrotną korelację między BMI dziecka i wiekiem zachorowania [24–26]. Warta odnotowania jest obserwacja spadku udziału posiadaczy genów wysokiego ryzyka w grupie nowo diagnozowanych dzieci z T1DM, co także tłumaczy się spadkiem roli czynników genetycznych na korzyść czynników środowiskowych [27].

Hipoteza akceleracji zakłada, że insulinooporność i determinowana genetycznie odpowiedź komórek na wzmogłą stymulację to dwa „przyspieszające” apoptozy komórek trzustkowych. W obu typach cukrzycy ostatecznym etapem choroby jest utrata większości komórek wyspowych, skutkująca hiperglikemią z hipoinsulinemią (w T2DM wiąże się ona z koniecznością rozpoczęcia insulinoterapii). W zależności od tempa zachodzenia i przewagi poszczególnych mechanizmów mamy do czynienia z obrazem klinicznym cukrzycy typu 1 lub typu 2 [23].

Epidemiologia

Dotychczas nie opublikowano dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia cukrzycy mieszanej i jej rzeczywista częstość pozostaje nieznana. Pozzilli i wsp. w swoich badaniach stwier-

dziłi cechy DD u prawie 5% badanych cukrzyków rasy kaukaskiej [28]. Głównymi trudnościami w dokładnym zbadaniu skali omawianego zjawiska są brak precyzyjnych definicji dla różnych typów cukrzycy stwierdzanych u dzieci i młodzieży oraz ewolucja obrazu klinicznego z upływem czasu [22].

Leczenie

Cukrzyca podwójna łączy w sobie cechy cukrzycy typu 1 jak również cukrzycy typu 2. Sposób leczenia w przypadku cukrzycy nie jest jednolity, ściśle zależy od typu rozpoznania. W przypadku cukrzycy typu 1 zasady leczenia określono na podstawie wyników badania *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Podstawę leczenia stanowi intensywna insulinoterapia odwzorowująca fizjologiczne wydzielanie insuliny. Poza wielokrotnymi iniekcjami insuliny kluczową rolę w leczeniu odgrywa samokontrola poziomu glikemii we krwi przed głównymi posiłkami i przed snem, pozwalająca choremu ustalić adekwatną dawkę insuliny. Ważną składową leczenia jest również zbilansowana dieta zapewniająca utrzymanie normoglikemii oraz prawidłowej masy ciała. Motywowanie i wielokrotna edukacja pacjenta zapewniają pacjentom samodzielną regulację glikemii i pozwalają na osiągnięcie pełnego wyrównania metabolicznego [29].

W przypadku cukrzycy typu 2, będącej powikłaniem nadwagi i otyłości, zalecana jest trwała zmiana stylu życia, polegająca na zwiększeniu ilości wysiłku fizycznego, ograniczeniu spożywania wysokokalorycznych posiłków i utracie masy ciała. Łącznie z modyfikacją stylu życia wszystkim chorym zaleca się stałe przyjmowanie metforminy w dawce dobowej 2000 mg (wyjątek stanowią pacjenci, u których wystąpiły objawy nietolerancji leczenia lub z przeciwwskazaniami do leczenia). Kolejny etap leczenia obejmuje terapię skojarzoną leków doustnych oraz agonistów peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), najczęściej jest to skojarzenie metforminy z pochodną sulfonilomocznika. Rzadziej stosuje się połączenie metforminy z inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4) lub inhibitorami SGLT-2. Ostatnim etapem leczenia jest terapia metforminą w połączeniu z iniekcjami insuliny w rosnących z czasem dawkach, aż do intensywnej insulinoterapii [30].

W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1 i insulinoopornością jedną z opcji terapeutycznych jest włączenie do leczenia biguanidów, w tym

metforminy, jako dodatku do standardowej insulinoterapii, czego wynikiem jest spadek glukoneogenezy oraz poprawa insulino-wrażliwości. Inny mechanizm leczenia opiera się na zahamowaniu oksydacji kwasów tłuszczowych i jelitowej absorpcji glukozy oraz zwiększeniu insulino-wrażliwości obwodowej poprzez stosowanie agonistów GLP-1, inhibitorów SGLT-2 oraz operacji bariatrycznych [31,32].

Wśród osób dorosłych z cukrzycą typu 1 i BMI >25 kg/m² stosujących metforminę w dawce 500–850 mg dwukrotnie w ciągu doby osiągnięto poprawę jakości życia, insulino-wrażliwości i wyrównania metabolicznego [33]. Metformina może być również potencjalnym skutecznym lekiem we wczesnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych, najczęstszej przyczyny chorobowości i śmiertelności wśród chorych z cukrzycą typu 1. Przyjmowanie metforminy wraz z insuliną przez okres 12 miesięcy poprawia kontrolę metaboliczną i zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [34].

Hamilton i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą w grupie nastolatków (12–17 lat) z cukrzycą typu 1 trwającą powyżej 3 lat, z BMI 24,2 +/- 3,9 kg/m² z HbA1C w granicach 8–11%, z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę 1,2 +/- 0,2 U/kg, bez powikłań makro- i mikronaczyniowych. W grupie badanej zastosowano metforminę w dawce początkowej 500 mg, osiągając dawkę ostateczną zależną od masy ciała (1000 mg dla pacjentów <50 kg, w dwóch dawkach, 1500 mg w grupie pacjentów z masą ciała 50–75 kg, w dawkach 1000 mg + 500 mg dziennie i 2000 mg gdy masa ciała przekraczała 75 kg – 2x 1000 mg/dziennie). W grupie badanej, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, uzyskano obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej w porównaniu z placebo oraz zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę. Nie potwierdzono poprawy insulino-wrażliwości czy zmiany profilu lipidów [35]. Podobne wyniki uzyskał Sarnblad i wsp., stosując metforminę we wzrastającej dawce do 2000 mg dziennie w dwóch dawkach podzielonych w grupie nastolatków

z HbA1C 9,5 +/- 1,1% w zapotrzebowaniu dobowym na insulinę 1,2 +/- 0,3 U/kg [31]. W innym randomizowanym badaniu wieloośrodkowym na grupie 140 nastolatków z cukrzycą typu 1 z BMI powyżej 94 centyla i średnią HbA1C 8,8% skojarzenie metforminy w dawce 2000 mg/dziennie wraz terapią insulinową nie spowodowało poprawy wyrównania metabolicznego po 6 miesiącach stosowania. Przyjmowanie metforminy skutkowało natomiast wzrostem ryzyka występowania powikłań żołądkowo-jelitowych [36]. Z kolei Nadeau i wsp. w badaniu randomizowanym z podwójnie ślełą próbą potwierdzili poprawę insulino-wrażliwości i zmniejszenie dziennego zapotrzebowania na insulinę oraz zmniejszenie obwodu talii u pacjentów otrzymujących niewielką dawkę metforminy (1000 mg dziennie w dwóch dawkach podzielonych) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [37].

Podsumowując, obecnie brakuje jednak konsensusu i wytycznych leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 za pomocą metforminy [38]. Wyniki badań z randomizacją przeprowadzonych w grupie młodzieży z cukrzycą typu 1 i otyłością są zróżnicowane. Korzyści uzyskane w jednym badaniu nie są powtarzalne w innym. Brak jest również obserwacji długoterminowych. Optymalna terapia powinna regulować zarówno zaburzenia metaboliczne związane z insulinoopornością, jak również autoimmunizacyjne.

Omówienie

Ten krótki przegląd piśmiennictwa wskazuje na coraz częściej spotykane trudności w zdefiniowaniu postaci cukrzycy i związane z tym trudności terapeutyczne. Ciągłe narastająca epidemia otyłości wśród dzieci i młodzieży jak również stwierdzone autoprzeciwciała u chorych z cukrzycą typu 2 i insulinoopornością stwarzają konieczność weryfikacji metod klasyfikacji typu cukrzycy. Ciągła ewolucja w czasie obrazu klinicznego może wiązać się ze zmianą diagnozy, uwzględniając rozpoznanie cukrzycy podwójnej.

1. Reinehr T.: Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J. Diabetes.*, 2013;4(6), 270-281.
2. Furlanos S., Harrison L.C., Colman P.G.: The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2008;15(4), 321-325.
3. Pozzilli P, Buzzetti R.: A new expression of diabetes: double diabetes. *Trends Endocrinol Metab.*, 2007;18(2), 52-57.
4. Patterson C.C., Dahlquist G.G., Gyürüs E.: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicenter prospective registration study. *Lancet*, 2009;13,373(9680), 2027-2033.
5. Craig M.E., Hattersley A., Donaghy K.C. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2014;15(Suppl. 20), 4-17.
6. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K.: Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*, 2009 Sep;52(9), 1820-1828.
7. Piñero-Piloña A., Raskin P. et al.: Idiopathic Type 1 diabetes diabetes in Dallas, Texas. 5- year experience. *Diabetes Care*, 2001 Jun;24(6), 1014-1018.
8. Zeitler P. et al.: Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 5163-5170.
9. Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M. et al.; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 159-167.
10. Kelly L.A., Lane C.J., Weigensberg M.J. et al.: Pubertal Changes of Insulin Sensitivity, Acute Insulin Response and β -Cell function in Overweight Latino Youth. *J. Pediatr.*, 2011 Mar;158(3), 442-446.
11. Skoczeń M., Radwański K., Chrzanowska J. et al.: Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej u dzieci z otyłością prostą w zależności od wieku oraz stopnia otyłości. *Endokrynol. Ped.*, 2014;13/4(49), 27-36.
12. Antosz A., Malecka-Tendera E. et al.: Cukrzyca w populacji otyłych dzieci i młodzieży-problem diagnostyczno-terapeutyczny. *Endokrynol. Otyl. Zab. Przem. Mat.*, 2012;8(2), 65-72.
13. Malecka-Tendera E., Kalina M., Jarosz-Chobot P. et al.: Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży w Polsce. *Ped. Pol.*, 2004;79, 897-903.
14. Zeitler P, Fu J., Tandon N. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr. Diabetes.*, 2014 Sep;15 Suppl 20, 26-46.
15. Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., DiMeglio J.A.: Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl. Res.*, 2014 Aug;164(2), 110-121.
16. Antosz A., Malecka-Tendera E. et al.: Cukrzyca w populacji otyłych dzieci i młodzieży-problem diagnostyczno-terapeutyczny. *Endokrynol. Otyl. Zab. Przem. Mat.*, 2012;8(2), 65-72.
17. Libman I.M., Becker D.J. et al.: Coexistence of type 1 and type 2 diabetes mellitus: „double” diabetes? *Pediatr. Diabetes.*, 2003 Jun;4(2), 110-113.
18. Reinehr T., Schober E., Wiegand S. et al.: B-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch. Dis. Child.*, 2006;91, 473-477.
19. Pozzilli P, Di Mario U.: Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 2001;24, 1460-1467.
20. Cleland S.J., Fisher B.M., Colhoun H.M. et al.: Insulin resistance in type 1 diabetes: what is ‘double diabetes’ and what are the risks? *Diabetologia*, 2013 Jul;56(7), 1462-1470.
21. Pozzilli P, Guglielmi C.: Double diabetes: a mixture of type 1 and type 2 diabetes in youth. *Endocr. Dev.*, 2010;14, 151-166.
22. Nwosu B.U.: Double Diabetes: The Search for a Treatment Paradigm in Children and Adolescents. *Diabetologia*, 2013;56(7), 1462-1470.
23. Wilkin T.J.: The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 2001 Jul;44(7), 914-922.
24. Knerr I., Wolf J., Reinehr T. et al.: The ‘accelerator hypothesis’: relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005;48, 2501.
25. Clarke S.L., Craig M.E., Garnett S.P., Chan A.K. et al.: Increased adiposity at diagnosis in younger children with type 1 diabetes does not persist. *Diabetes Care*, 2006;29, 1651-1653.
26. Kordonouri O., Hartmann R.: Higher body weight is associated with earlier onset of type 1 diabetes in children: confirming the ‘Accelerator Hypothesis’. *Diabet. Med.*, 2005;22, 1783-1784.
27. Hermann R., Knip M., Veijola R.: Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type I diabetes – indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*, 2003;46, 420.
28. Pozzilli P, Guglielmi C., Caprio S. et al.: Obesity, autoimmunity and double diabetes in youth. *Diabetes Care*, 2011;34 Suppl 2, 166-170.
29. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *N. Engl. J. Med.*, 1993;329, 977-986.
30. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia kliniczna*, 2016;5 (supl. A).
31. Sarnblad S., Kroon M., Aman J.: Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomized placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003;149, 323-329.
32. SaritPolskya and Samuel L. Ellsib.: Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, 2015;22, 277-282.
33. Moon R.J., Bascombe L.-A., Holt R.I.-G.: The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well-being. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007;9, 143-145.
34. Anderson J., Pena A.S., Sullivan T.: Does metformin improve vascular health in children with type 1 diabetes? Protocol for a one year, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Pediatrics*, 2013;13, 108.
35. Hamilton J., Cummings E., Ydravkovic V. et al.: Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2003;26, 138-143.
36. Libman I.M., Miller K.M., DiMeglio L.A. et al.: Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama*, 2015 Dec 1;314(21), 2241-2250.
37. Nadeau K., Chow K., Alam L. et al.: Effect of low dose metformin in adolescents with type 1 diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatr. Diabetes*, 2015 May;16.3, 196-203.
38. Nwosu B.U. Double diabetes: the evolving treatment paradigm in children and adolescents. *Vitam. Miner.*, 2013;2, 2.