Próby hamowania destrukcji oraz stymulacji odnowy komórek beta trzustki w cukrzycy typu 1

Restrain of beta-cell destruction and stimulation of beta-cell regeneration in type 1 diabetes

^{1,2}Leszek Szewczyk, ²Anna Bury, ²Robert Piekarski

¹Wydział Pedagogiki i Psychologii – Pielęgniarstwo WSEI w Lublinie;
²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lublinie

¹Faculty of Pedagogy and Psychology, University of Economics and Innovation in Lublin; ²Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 1, mikro-środowisko komórek beta, hamowanie destrukcji komórek beta, regeneracja komórek beta

Key words

type 1 diabetes, microenvironment of β -cells, inhibition of β -cells destruction, β -cells regeneration

Streszczenie

W pracy zaprezentowano współczesne dane dotyczące funkcjonowania mikrośrodowiska komórek beta trzustki. Zwrócono uwagę na udane próby hamowania destrukcji komórek beta po rozpoznaniu cukrzycy typu 1. Prześladowano atrakcyjne próby mające na celu pobudzenie regeneracji komórek beta poprzez ich proliferację, neogenezę z innych elementów nieendokrynnych czy konwersję komórek alfa do beta. Podkreślono także rolę autonomicznego układu nerwowego w tych procesach.

Abstract

The contemporary date on the microenvironment of pancreatic beta cells have been presented. Attention was drawn to successful attempts to inhibition of beta cells destruction after the diagnosis of type 1 diabetes. The attractive attempts of stimulation of beta cells regeneration by their proliferation, neogenesis from other non-endocrine elements or conversion of alfa to beta cells has been traced, also the role of the autonomic nervous system in these processes has been underlined.

Endokrynol. Ped. 2015.14.3.52.35-40.

© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.3.52.35-40.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Wiadomo powszechnie, że trzustka stanowi głównie narząd egzokrynną odpowiedzialny za syntezę enzymów trawiennych i ich transport poprzez przewody wewnętrzne do światła dwunastnicy. Ale tkanka endokrynną zlokalizowana w obrębie trzustki, pomimo że zajmuje tylko niewielką część narządu, w postaci wysp Langerhansa zawiera specyficzne komórki alfa, beta, delta, epsilon i komórki PP, pełniące różne funkcje związane z produkcją odpowiednich hormonów: glukagonu, insuliny, somatostatyny, greliny, i polipeptydu trzustkowego (PP) [1–3]. Zwłaszcza komórki beta

spełniają istotną rolę w kontroli homeostazy glukozy, a ich zniszczenie lub niedobór prowadzi do ujawnienia się cukrzycy typu 1 (ryc. 1).

Mikrośrodowisko komórek beta trzustki

Wyspy Langerhansa, zawierające kilka typów komórek, stanowią mikronarząd utrzymujący homeostazę glukozy. Komórki beta są najliczniejsze i spełniają najważniejszą rolę w tym procesie ze względu na sekrecję insuliny w odpowiedzi na poziomy glukozy we krwi. Komórki beta otrzymują sygnały regulujące ze środowiska samej trzustki

Ryc. 1. Prawdopodobny model powstawania komórek beta, delta, alfa oraz komórek egzokrynnych trzustki (wg Zhou i wsp. 2011, Khadra i Schnell 2015)

Fig. 1. The model of patterns to produce beta, delta, alpha-cells and exocrine pancreatic cells (Zhou et al. 2011, Khadra and Schnell 2015)

Ryc. 2. Mikrośrodowisko komórek beta trzustki (wg Alismail i Jin 2014)

Fig. 2. Beta-cell interaction with pancreatic environment (Alismail and Jin 2014)

i środowiska pozatrzustkowego, które wspierają ich funkcję i proliferację [4] (ryc. 2).

Gęsta sieć połączeń naczyniowych wewnątrz wysp ułatwia wykorzystanie tlenu i sekrecję insuliny. Komórki beta bezpośrednio współdziałają ze śródbłonkiem sieci kapilarnej (*cross contact*). Wydzielają VEGF (*vascular endothelial growth factor*) do pobudzenia rozwoju naczyń, zaś komórki endotelialne produkują lamininę do podtrzymywania

nia ekspresji genu insuliny i jej sekrecji z komórek beta oraz ich przyszłej proliferacji [5]. Kontakty między komórkami beta (*cell-cell*) mają również duży wpływ na ekspresję genu insuliny i jej sekrecję stymulowaną stężeniami glukozy [6]. Komórki beta współdziałają z komórkami alfa w obopólnej zwrotnej sekrecji celem utrzymania homeostazy glukozy [7].

Wyspy zawierają bogatą sieć włókien współczulnych i przywspółczulnych. Interakcje pomiędzy komórkami beta i włóknami przywspółczulnymi aktywują specyficzne receptory do GSIS (*glucose stimulated insulin secretion*), zaś włókna współczulne hamują sekrecję insuliny. Stanowią więc część odpowiedzialną za fizjologiczną homeostazę glukozy [8].

Poza środowiskiem wewnątrztrzustkowym komórki beta otrzymują sygnały z pozatrzustkowych tkanek, jakimi są: wątroba, tkanka kostna, tkanka tłuszczowa, jelito, komórki endokrynne w jelicie [5]. Toteż różne czynniki zewnętrzne (*extrinsic*) mogą wpływać na fizjologiczną proliferację komórek beta i hamować ich apoptozę: glukoza, insulina, IGF-1, prolaktyna, PL (laktogen łożyskowy), HGF (*hepatocyte growth factor*), inkretyny-GlP1 i GIP (*glucose-dependent insulinotropic polipeptide*) oraz jelitowe hormony stymulujące sekrecję insuliny [2, 9].

Próby hamowania destrukcji komórek beta w cukrzycy typu I

Obecnie zainteresowania ośrodków diabetologicznych wzbudzają próby prewencji cukrzycy, przedłużania remisji w nowo rozpoznanej cukrzycy typu I oraz regeneracji komórek beta trzustki.

Po rozpoznaniu cukrzycy typu I i włączeniu niezbędnej insulinoterapii obserwuje się u większości pacjentów okresy tzw. remisji, gdy zapotrzebowanie na dawki insuliny jest stosunkowo niskie. Wynika to z faktu, że po uzyskaniu wyrównania metabolicznego resztkowe, jeszcze zachowane komórki beta produkują własną insulinę. Jednak wskutek trwającego procesu autoimmunologicznego po pewnym czasie ta pozostała pula aktywnych komórek beta ulega również destrukcji. Stąd liczne próby ośrodków diabetologicznych dotyczą hamowania owej postępującej destrukcji komórek beta.

Podkreśla się immunomodulacyjny wpływ witaminy D na ochronę komórek beta u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu I [10–14]. Badania wy-

kazały u zdecydowanej większości dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 niedobory witaminy D [15, 16]. Obserwacje własne dowiodły zaś, że systematycznie uzupełniane dawki witaminy D u dzieci z rozpoznaną cukrzycą typu 1 powodowały zdecydowanie dłuższe utrzymywanie się u nich remisji wraz z niskim zapotrzebowaniem na insulinę egzogenną niż u dzieci nieotrzymujących stosownego analogu witaminy D [12, 17, 18]. Wskazuje to na hamowanie autoimmunologicznych mechanizmów biorących udział w destrukcji komórek beta wysp trzustki [19, 20].

Obserwacje Pastore i wsp. [21] świadczą o tym, że kilkumiesięczna eliminacja glutenu z diety po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 może mieć wpływ na poprawę funkcji resztkowych komórek beta. Rodriguez i wsp. [22] wykazali, że zastosowanie w pierwszym miesiącu trwania cukrzycy typu 1 monoklonalnego antagonisty IL-2R Dalizumabu wpływało na przedłużenie funkcji pozostałych komórek beta. Natomiast Herold i wsp. [23, 24] w wyniku swoich badań uwzględnili rolę specyficznego przeciwciała monoklonalnego hOKT3yl anty CD3 (Ala-Ala) w hamowaniu destrukcji komórek beta i być może w stymulowaniu ich regeneracji. Podobnie Pescovitz i wsp. [25] wykazali ochronną rolę dla komórek beta Rituximabu (chimerycznego ludzko-mysiego przeciwciała anty-CD20). Z kolei wyniki trialu, w którym stosowano przeciwciała anty-CD3, wskazują na jego ochronną rolę dla komórek beta trzustki [26]. Rother i wsp. [27] obserwowali korzystny wpływ interferonu na funkcję komórek beta w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1. Martin i wsp. [28] w ramach trialu Diator zaprezentowali obserwacje wskazujące na hamowanie destrukcji resztkowych komórek beta w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 przez immunomodulatora torwarstatynę. Zespół gdański [29, 30] opracował metodę pozyskiwania i namnażania komórek T regulatorowych i zastosował je jako terapię immunosupresyjną u dzieci z cukrzycą typu 1, uzyskując przedłużenie remisji.

Próby stymulacji odnowy komórek beta trzustki

Naukowe ośrodki diabetologiczne skupiają się także na problematyce regeneracji komórek beta w cukrzycy typu 1, widząc taką możliwość poprzez kilka sposobów, bowiem całkowita masa komórek beta jest wynikiem równowagi pomiędzy neogenezą z komórek macierzystych i progenitorów komórek beta lub samoreplikacji istniejących komórek

beta i ich apoptozą (podobnie jak wszystkie komórki organizmu) [2, 3] (ryc. 3).

Proliferacja

Dużo uwagi zwraca się na możliwą proliferację istniejących jeszcze komórek beta przez ich replikację lub ich trzustkowych prekursorów. Jedni uważają, że zasadnicze znaczenie ma mikrośrodowisko trzustki, zwłaszcza neuralne i krążeniowe [31–32a], inni podnoszą rolę przewlekłych zmian w metabolizmie glukozy w komórkach.

Pechhold i wsp. [33] wskazują na zdolność komórek beta do proliferacji w odpowiedzi na wzrastający poziom glukozy, zwłaszcza w przewlekłej autoimmunizacji komórek beta, i spontaniczną regenerację wydolnej masy komórek beta w kierunku przywrócenia prawidłowej homeostazy glukozy. Przy tym Porat i wsp. [34] zwracają uwagę na znaczenie glukokinazy w kontroli funkcji i proliferacji komórek beta. Dor i wsp. [35] podkreślają raczej możliwość samoreplikacji istniejących komórek beta niż ich powstawanie z komórek macierzystych. Poza tym różne czynniki mogą wpływać na regenerację komórek beta poprzez wzrost ekspresji Reg 1 i Reg 2 (*regenerating genes*) w wyspach [36, 37]. Levetan i wsp. [38] oraz Desgras i wsp. [39] sugerują, że regeneracja komórek

Ryc. 3. Komórkowe możliwości regeneracji (wg Desgraz i wsp. 2011)

Fig. 3. Cellular pathways to regeneration (Desgraz et al. 2011)

beta może być efektem proliferacji prekursorów (*preexisting*) komórek beta. Collombat i wsp. [2] zwracają uwagę na możliwość samoreplikacji komórek beta, co może wynikać z epigenetycznej kontroli powiększania masy komórek beta podczas życia człowieka. Na przykład różne czynniki mogą odgrywać rolę w proliferacji komórek beta podczas ciąży [40]. Podobnie samo podanie insuliny może aktywować regenerację większej liczby komórek beta z komórek prekursorowych w różnych etapach życia lub po uszkodzeniu wysp [41], bo wysokie glikemie mogą hamować regenerację komórek beta.

Bardzo interesujące wydają się prace dotyczące roli niedawno odkrytej betatrofiny, która jest hormonem wytwarzanym u człowieka głównie w wątrobie, a u myszy również w tkance tłuszczowej oraz innych narządach [42, 43]. Betatrofina umożliwia nasilenie proliferacji komórek beta trzustki, oddziaływanie to dotyczy wybiórczo komórek beta [43, 44].

Neogeneza

Badania Jettona i wsp. [45] sugerują, że inne mechanizmy niż proliferacja leżą u podłoża szybkiej odpowiedzi wzrostowej komórek beta, spowodowanej hiperglikemią, powodując wzbudzenie przetrwania komórek beta i neogenezę z prekursorów śródbłonkowych. Xia i wsp. [46] śledzą badania wskazujące na możliwości komórek śródbłonka przewodów wewnątrztrzustkowych jako komórek prekursorowych (*progenitor cells*) do różnicowania się do komórek beta. Lee i wsp. [47] dokonali konwersji komórek przewodów trzustkowych człowieka do komórek mających zdolności do wytwarzania insuliny oraz jej uwalniania w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Według Riecka i Koestnera [40] komórki śródbłonka przewodów trzustkowych mogą migrować w rejony komórek beta i na odwrót.

Atrakcyjna wydaje się możliwość neogenezy z prekursorów nieendokrynnych komórek, np. przekształcenie epitelium egzokrynnych przewodów trzustkowych w komórki „insulin positive” czy małych kępek hormonopozytywnych komórek parenchymy pod wpływem czynników wzrostowych i cytokin [48, 49]. Uwzględnia się rolę różnych czynników stymulujących przekształcanie się komórek macierzystych trzustki w komórki beta [50–52]. Miyatsuka i German [53] podkreślają np. rolę glukokinazy w regulacji neogenezy komórek beta, zaś Lang i Leung [54] korzystny wpływ si-tagliptyny i losartanu na neogenezę i różnicowanie komórek macierzystych trzustki.

Liczne badania były poświęcone możliwości pozyskiwania komórek beta z komórek macierzystych szpiku, krwi pępowinowej i tkanki mezenchymalnej trzustki [55–57]. Zespołowi Pagliuca i wsp. [58] udało się namnożyć z komórek macierzystych *in vitro* w dużej ilości komórki beta posiadające glukozowrażliwość, nadające się do transplantacji. Z kolei pobrane od pacjentów z cukrzycą typu I i namnożone w systemie Stem Celi Educator multipotencjalne komórki macierzyste hamowały zjawiska autoimmunizacyjne i ułatwiały regenerację komórek beta wysp [57]. Obiecujące wyniki uzyskali Van Phuc i wsp. [55] obserwując różnicowanie się komórek beta z mezenchymalnych komórek macierzystych uzyskanych z ludzkiej krwi pępowinowej. Według nich otrzymano lepsze efekty produkcji insuliny i lepsze efekty odpowiedzi na poziomy glukozy w porównaniu do komórek pobranych ze szpiku czy komórek macierzystych wywodzących się z tkanki trzustkowej.

Komórki $\alpha \rightarrow \beta$

Inną możliwością regeneracji komórek beta wydaje się bezpośrednie przekształcanie się komórek alfa w komórki beta [59, 60]. Thorel i wsp. [60] wykazali, że komórki beta mogą regenerować przez proste przeprogramowanie z komórek alfa. Badania Chunga i wsp. [59] dotyczące nowego modelu regeneracji komórek beta dowiodły, że komórki alfa mogą być progenitorowe dla komórek beta przez szybką bezpośrednią konwersję do komórek beta z/lub bez interwencyjnego podziału komórek. Zauważalna wysoka skuteczność i szybkość tego procesu wydaje się atrakcyjna dla dalszych badań i może mieć znaczenie kliniczne.

Podkreśla się ponadto w literaturze diabetologicznej, że regeneracja resztkowych komórek beta jest możliwa nawet w wieloletniej cukrzycy typu I poprzez celowane hamowanie apoptozy komórek beta obecnych w wyspach i w przewodach trzustkowych [61–63].

Rola autonomicznego układu nerwowego w proliferacji komórek beta

Interesujące kwestie związane z regeneracją komórek beta trzustki dotyczą roli układu parasympatycznego, bowiem wyniki badań Nekrepa i wsp. [64] wykazują, że autonomiczny układ nerwowy (aun) przez część przywspółczulną istotnie wpływa na dynamikę replikacji komórek beta. Podobnie badania Laustera i wsp. [65] wykazały, że prolifera-

racja komórek beta spadła o 50% u szczurów po wagotomii. Z kolei skomplikowany eksperyment Mediny i wsp. [66], polegający na podawaniu do-otrzewnowo szczurom atropiny w celu blokowania nerwu błędnego i ocenie parametrów metabolicznych i histologicznych, świadczy o jej hamującym wpływie na proliferację komórek beta i proliferację komórek przewodów trzustkowych. Całość eksperymentu sugeruje, że nerw błędny jest odpowiedzialny za proliferację komórek beta, indukcję

endocrine progenitors i neogenezę komórek alfa do beta.

Intensywność prac badawczych dotyczących prób ochrony komórek beta i znalezienia możliwości ich regeneracji niesie nadzieję na kolejne odkrycia z zakresu diabetologii, które spowodują rewolucję w zapobieganiu cukrzycy typu 1 lub korzystną modyfikację leczenia, przyjazną choremu małemu i dorosłemu człowiekowi.

Piśmiennictwo / References

- Kim A., Miller A., Jo J. et al.: Islet architecture: a comparative study. *Islets*, 2009;1, 129-136.
- Collombat P., Xu X., Heimberg H., Mansouri A.: Pancreatic beta-cells from generation to regeneration. *Seminars in Cell&Developmental Biology*, 2010;21, 838-844.
- Khadra A., Schnell S.: Development, growth and maintenance of beta-cell mass: models are also part the story. *Molecular Aspects of Medicine*, 2015;42, 78-90.
- Alismail H., Jin S.: Microenvironmental stimuli for proliferation of functional islet beta-cells. *Cell&Bioscience*, 2014;4, 1-10.
- Eberhard D., Lemmert E.: The pancreatic beta-cell in the islet and organ community. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2009;19, 469-475.
- Wojtuszczyński A., Armanet M., Morel P. et al.: Insulin secretion from human beta-cells islet dependent on cell-to-cell contacts. *Diabetologia*, 2008;51, 1843-1852.
- Unger R. H., Orci L.: Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010;107, 16009-16012.
- Ahren B.: Autonomic regulation of islet hormone secretion – implications for health and disease. *Diabetologia*, 2000;43, 393-410.
- Drucker D.J.: The biology of incretin hormones. *Cell Metab.*, 2006;3, 153-165.
- Ziegler A.G., Walter M., Koczwaro K. et al.: 1,25-dihydroxy-vitamin D3 for preservation of beta-cell function in patient in newly diagnosed type 1 diabetes. *ADA. Diabetes. Metab.*, 2003;29, 43-45.
- Pozzilli P., Crino A., Constantino F. et al.: Vit. D supplementation in patients with recent type 1 diabetes. *IMDIAB XI Trial. Diabetes*, 2003;52, suppl. 1, A44.
- Szewczyk L., Azab Y., Bury A., Piekarski R.: An attempt of pancreatic islet beta cells prevention after clinical diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006;49, suppl. 1, 112.
- Szewczyk L., Azab Y., Bury A., Piekarski R.: Próba ochrony komórek beta po zdiagnozowaniu cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pediatr.*, 2006;5, 35-48.
- Mayer-Davis E.J., Wójcik K.Y., Dabalea D. et al.: Plasma vitamin D and preservation of C-peptide in youth with recently diagnosed of autoimmune positive type 1 diabetes. *SEARCH Nutrition Ancillary Study. EASD Diabetologia*, 2010;53, suppl. 1, 371.
- Pozzilli P., Manfrini S., Crino A. et al.: Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormon Metab. Res.*, 2005;37, 680-687.
- Szewczyk L., Piekarski R., Azab Y., Wysocka-Lukasik B.: Poziom witaminy D w relacji do stopnia immunizacji i dysfunkcji komórek beta w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. *Endokrynol. Pediatr.*, 2008;7, 23-30.
- Szewczyk L., Piekarski R.: Stopień autoimmunizacji i dysfunkcji komórek beta u dzieci z cukrzycą typu 1 po roku stosowania analogu witaminy D3. *Endokrynol. Pediatr.*, 2010;9, 19-24.
- Szewczyk L., Bury A., Piekarski R.: Zastosowanie profilaktycznej dawki alfa-kalcidolu niezależnie od wieku dziecka podtrzymuje remisję u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Dwuletnia obserwacja. *Endokrynol. Pediatr.*, 2012;11, 17-22.
- Piekarski R., Tabarkiewicz J., Roliński J., Szewczyk L.: Ocena subpopulacji komórek dendrytycznych i limfocytów T regulatorowych u dzieci z cukrzycą typu 1 po roku stosowania Alfa-diolu. *Diabetol. Praktyczna*, 2011;12, suppl. B., 12.
- Piekarski R., Szewczyk L., Tabarkiewicz J., Roliński J.: Korzystna dynamika zmian subpopulacji komórek dendrytycznych u dzieci z cukrzycą typu 1 w czasie stosowania analogów witaminy D. *Endokrynol. Pediatr.*, 2012;11, 9-16.
- Pastore M.R., Bazigaluppi E., Belloni C. et al.: Six month of gluten free diet do not influence autoantibody titers but improve insulin secretion in subjects and high risk for type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 162-165.
- Rodriguez H., Amstutz L., Book B. et al.: The prevention of diabetes progression Trial (PDPT): prevention of beta-cell function using daclizumab in new onset type 1 diabetes. *Diabetes*, 2003;51, suppl. 1, A44.
- Herold K.C., Gitelman S.E., Masharani U. et al.: A single course of anti CD3 monoclonal antibody hOKT3γ 1 (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.
- Herold K.C., Gitelman S., Greenbaum C. et al.: Treatment of patients with new-onset type 1 diabetes with single course of anti-CD3 mab teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clin. Immunol.*, 2009;132, 166-172.
- Peskowitz M.D., Greenbaum C.J., Krause-Steinrauf H. et al.: Rituximab, beta-lymphocyte depletion and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.*, 2009;361, 2143-2152.
- Keymeulen B., Walter M., Mathieu C. et al.: Four-year metabolic outcome of a randomized controlled CD3-antibody trial in recent-onset type 1 diabetes patients depends on their age and baseline residual beta-cell mass. *Diabetologia*, 2010;53, 614-623.
- Rother K.I., Brown R.J., Morales M.M. et al.: Effect of ingested interferon-alfa on beta cell function in children with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes*, 2009;58, 1250-1255.

28. Martin S., Herder C., Schloot N.C. et al.: Preservation of residual beta cell function in newly diagnosed type 1 diabetes by treatment with atorvastatin: DIATOR Trial. *Diabetologia*, 2009;52, suppl. 1, 199.
29. Trzonkowski P., Myśliwiec M., Marek N. et al.: Perspektywy terapii komórkowej w oparciu o limfocyty T CD4+ CD25+ w cukrzycy typu 1. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2010;16, suppl. 1, 9.
30. Marek-Trzonkowska N., Myśliwiec M., Dobyszek A. et al.: Therapy of type 1 diabetes with CD4(+)CD25(high) CD127-regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets – results of one year follow-up. *Clin. Immunol.*, 2014;153, 23-30.
31. Imai J., Katagiri H., Yamada T. et al.: Regulation of beta cell mass by neuronal signals from the liver. *Science*, 2008;322, 1250-1254.
32. Brissowa M., Hong J.Y., Szostak A. et al.: Islet microenvironment modulates beta cell proliferation and regeneration. *ADA 2011, abstracts*. 105-OR.
- 32a. Brissowa M., Aamodt K., Brachmachary P., Prasad N.: Islet microenvironment, modulated by Vascular Endothelial Growth Factor-A signaling, promotes beta cell regeneration. *Cell Metabolism*, 2014;19, 498-511.
33. Pechhold K., Koczwar K., Zhu X. et al.: Blood glucose levels regulate pancreatic beta-cell proliferation during experimentally-induced and spontaneous autoimmune diabetes in mice. *PLoS ONE*, 2009;4, e4827.
34. Porat S., Weinberg-Corem N., Tomowsky-Babaey S et al.: Control of pancreatic beta cell regeneration by glucose metabolism. *Cell Metabolism*, 2011;13, 440-449.
35. Dor Y., Brown J., Martinez I., Melton D.A.: Adult beta-cells are reformed by self-duplication rather than stem-cell. *Nature*, 2004;429, 1149-1154.
36. Huszarik K., Wright A., Keller K. et al.: Adjuvant immunotherapy increases beta cell regenerative factor Reg 2 in the pancreas of diabetic mice. *The J. Immunology*, 2010;185, 5120-5129.
37. Hill T., Krongly O., Nikoospour E. et al.: The involvement of interleukin-22 in the expression of pancreatic beta cell regenerative Reg genes. *Cell Regeneration*, 2013;2, 2-11.
38. Levetan C.: Distinctions between islet neogenesis and beta-cell replication: implications for reversal of type 1 and 2 diabetes. *J. Diabetes*, 2010;2, 76-84.
39. Desgraz R., Bonal C., Herrera P.L.: Beta cell regeneration: the pancreatic in intrinsic faculty. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2011;22, 34-43.
40. Rieck S., Kaestner K.H.: Expansion of beta cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010;31, 151-158.
41. Liu H., Guz Y., Kadess M.H. et al.: Precursor cells in mouse islets generate new beta cells *in vivo* during aging and after islet injury. *Endocrinology*, 2010;151, 520-528.
42. Raghow R.: Betatrophin a liver-derived hormone for the pancreatic beta-cell proliferation. *World J. Diabetes*, 2013;4, 234-237.
43. Yi P., Park J.S., Melton D.A.: Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation. *Cell*, 2013;153, 747-758.
44. Espes D., Lau J., Corrlson P.O.: Increased circulating betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2014;57, 50-53.
45. Jetton T.L., Everill B., Lausier J. et al.: Enhanced beta-cell mass without increased proliferation following chronic mild glucose infusion. *Am. J. Physiol., Endocrinol. Metab.*, 2008;294, E679-687.
46. Xia B., Zhan X.R., Yi R., Yang B.: Can pancreatic duct-derived progenitors be a source of islet regeneration. *Biochem. Biophys. Research Comm.*, 2009;383, 383-385.
47. Lee J., Sugiyama T., Liu Y. et al.: Expansion and conversion of human pancreatic ductal cells into insulin-secreting endocrine cells. *Elife*, 2013;2, e00940.
48. Bonner-Weir S., Li W.C., Ousiel-Yahalom L. et al.: Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes*, 2010;10, 2340-2348.
49. Zhou Q., Brown J., Kanarek A. et al.: *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta cells. *Nature*, 2008;455, 627-632.
50. Aye T., Toshi E., Jemendy A.: Markers of beta cell maturity and neogenesis. *Hormone Res.*, 2005;64, suppl. 1, 36.
51. Duttaroy A., Voelker F., Merriam K. et al.: The DPP-4 inhibitor Vildagliptin increases pancreatic beta cell neogenesis and decreases apoptosis (ADA). *Diabetes*, 2005, suppl. 1, 141.
52. Gianani R.: Beta-cell regeneration in human pancreas. *Semin. Immunopathol.*, 2011;33, 23-27.
53. Miyatsuka T., German M.S.: Glucose-sensing through glucokinase regulates islet cell neogenesis. *ADA 2011, abstracts* 1956-P.
54. Liang J., Leung P.S.: Combination effects of sitagliptin and losartan on the neogenesis and differentiation of pancreatic progenitor cells. *ADA 2011, abstracts* 1957-P.
55. Van Phuc P., Truc P.L.B., Thuy D.T. et al.: Regeneration of pancreatic beta cells of type 1 diabetic mouse by stem cell transplantation. *IFMBE Proceeding*, 2010;27, 163-166.
56. Xu X., D'Hoker J., De Leu N. et al.: Islet regeneration. *Stemcell therapy for diabetes*. Humana Press, Tell Aviv, 2010, 105-122.
57. Zhao Y., Jang Z., Zhao T. et al.: Reversal of type 1 diabetes via islet beta cell regeneration following immune modulation by cordblood-derived multipotent stem cells. *BMC Medicine*, 2012;103, 1-11.
58. Pagliuca F.W., Millman J.R., Gurtler M., Melton D.A. et al.: Generation of functional human pancreatic beta cells *in vitro*. *Cell*, 2014;159, 428-439.
59. Chung C.H., Hao E., Piran R. et al.: Pancreatic beta-cell neogenesis by direct conversion from mature alpha-cells. *Stem Cells*, 2010;28, 1630-1638.
60. Thorel F., Nepote V., Avril I. et al.: Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta cells after extreme beta cell loss. *Nature*, 2010;464, 1149-1154.
61. Meier J.J., Bhushan A., Butler A.E. et al.: Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia*, 2005;48, 2221-2228.
62. Philips B., Nylander K., Harnaha J. et al.: A microsphere-based vaccine prevents and reverses new-onset autoimmune diabetes. *Diabetes*, 2008;57, 1544-1555.
63. Choi D., Woo M.: Executioners of apoptosis in pancreatic beta-cells not just for cell death. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010;298, E735-741.
64. Nekrep N., Wang J., Miyatsuka T., German M.S.: Signals from the neural crest regulate beta-cell mass in the pancreas. *Development*, 2008;135, 2151-2160.
65. Lausier J., Diaz W.C., Roskens V., La Rock K.: Vagal control of pancreatic beta cell proliferation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010;299, E786-793.
66. Medina A., Yamada S., Nara A. et al.: Involvement of the parasympathetic nervous system in the initiation of regeneration of pancreatic beta-cells. *Endocrine J.*, 2013;69, 687-696.