

# 1-es típusú diabetes mellitus: a patogenezis és terápia aktuális kérdései

Zóka András dr. ■ Somogyi Anikó dr. ■ Firneisz Gábor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A diabetes mellitus incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik. Míg a 2-es típus esetében a háttérben álló okok viszonylag egyértelműek, az 1-es típus esetében egyre növekvő mennyiségű, de csak töredékes információval rendelkezünk. A genetikai kockázati tényezők megléte – különösen az MHC-gének vonatkozásában – egyértelmű, de egyre bővül a nem MHC-génpolimorfizmusok szerepét alátámasztó adatok mennyisége. A jövő egyik fontos kérdése, hogy a genetikai adatok bővülő tárháza mikor és hogyan vihet közelebb megbízhatóbb diagnosztikus, idővel talán terápiás lehetőségekhez. A patomechanizmus oldaláról is egyre többet tudunk mind az immunológiai sebezhetőségről (az autotolerancia kényes egyensúlya, a regulátoros T-sejtek szerepe), mind a környezetből jövő triggererek potenciális szerepéről (idegen tápanyagok korai bevezetése, vírusfertőzések). Az enteroinsularis tengelynek, az inkretin hormonok  $\beta$ -sejtekre gyakorolt protektív hatásának pontosabb megismerése már talán új terápiás lehetőségek felé mutat. Jelen közleményben a szerzők kísérletet tesznek a patomechanizmus körvonalazódó összefüggéseinek, egyben lehetséges terápiás szerepüknek ismertetésére. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1047–1056.

**Kulcsszavak:** 1-es típusú diabetes mellitus, epidemiológia, autoimmunitás, regulátoros T-sejt, genetika, metabolikus, higiénia, vírusok, inkretin

## Type 1 diabetes mellitus: most recent advances in its pathogenesis and treatment

The incidence and prevalence of diabetes mellitus is globally increasing. The causes of this trend are relatively obvious in the case of type 2 diabetes. In contrast, in case of type 1 diabetes the amount of available data is continuously growing, but the causes are not so well defined. The genetic risk, especially related to the MHC genes is well known, and the increasing amount of data underlines the role of additional risks due to non-MHC genetic polymorphisms. Hopefully, they will provide the basis for future diagnostic and therapeutic approaches. There is increasing knowledge about the pathophysiological aspects including the role of immunological dysregulation (balance of autotolerance, role of regulatory T-cells) and environmental triggers (nutrients, viruses). Information on the entero-insular axis and the  $\beta$ -cell protective role of incretin hormones might offer an opportunity for new therapeutic strategies. In this paper, the authors try to summarize some current aspects of the pathomechanism and related therapeutic approaches. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 1047–1056.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, epidemiology, autoimmunity, regulatory T-cell, genetics, metabolic, hygiene, viruses, incretin

(Beérkezett: 2012. május 4.; elfogadva: 2012. május 24.)

### Rövidítések

BCG = bacillus Calmette–Guerin; CD = cluster of differentiation; CTLA-4 = cytotoxic T lymphocyte antigen 4; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; Foxp3 = forkhead box P3; IA2-A = insulinoma associated protein tyrosine phosphatase antibody; IAA = insuline autoantibody; GADA = glutamic acid decarboxylase antibody; GKO = gene knock-out; GLP = glucagon-like peptide; GWAS = genome wide association study; HLA = human leukocyte antigen; ICA = islet cell antibody; IFIH1 = interferon-induced helicase C domain-containing protein 1;

IFN = interferon; IL = interleukin; LADA = latent autoimmune diabetes of adults; LYP = lymphoid protein tyrosine phosphatase; lyso-PC = lizofoszfátidil-kolin; NHGR = National Human Genome Research Institute; NOD = non-obese diabetic; SCID = severe combined immunodeficiency; T1DM = 1-es típusú diabetes mellitus; TCR = T-cell receptor; TGF = transforming growth factor; Th = helper T-sejt; TNF = tumor-nekrózis-faktor;  $T_{reg}$  = regulátoros T-sejt; VNTR = variable number tandem repeat

Az 1-es típusú diabetes mellitusban (T1DM) a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteiben, az inzulin elválasztásáért felelős  $\beta$ -sejtek szelektív károsodásából és pusztulásából adódó abszolút inzulinhiány jellemző. A cukorbetegség körülbelül 10%-a tartozik ebbe a csoportba [1]. Terminológiailag különbséget teszünk a gyorsan progrediáló (a „klasszikus fiatalkori cukorbetegség”) és a lassabban progrediáló, típusosan felnőttkorban jelentkező variáns között. Ez utóbbit LADA (latent autoimmune diabetes of adults) néven említi az irodalom. A klinikai lefolyásban mutatkozó különbségek mellett a közös pontot az esetek túlnyomó többségében bizonyítható autoimmunitás jelenti. Bár az ismert autoantitestek kimutatása miatt a diagnózis ma már ritkán jelent problémát, a  $\beta$ -sejtek károsodásához vezető folyamatot elindító és fenntartó tényezőkről csak meglehetősen töredékes információink vannak. A körülhatárolható támadáspont hiányával magyarázható, hogy mindeddig nem sikerült olyan klinikai eljárást bevezetni, amivel a folyamat megelőzhető, feltartóztatható, esetleg visszafordítható lenne. Az egyetlen hatékony – tüneti – kezelési lehetőség ma is az inzulin külső forrásból történő pótlása. Jelen cikkben kísérletet teszünk a patomechanizmus ismert tényezőinek és közös pontjainak összefoglalására.

## Epidemiológiai vonatkozások

A cukorbetegség előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. Míg a 2-es típus esetén erre a metabolikus szindróma és az annak kialakulásáért felelős tényezők terjedése „megnyugtató” választ adhat, az 1-es típus esetében a növekvő incidenciát oka a kiváltó okhoz hasonlóan ismeretlen.

Európában körülbelül kétfélmillió ember szenved 1-es típusú diabetesben [2]. A földrajzi eloszlást tekintve jelentős különbség mutatkozik az északi és déli féltekén tapasztalt incidenciák között. Az északi féltekén a betegség jóval elterjedtebb. A legalacsonyabb incidenciát Ázsiában, Koreában regisztrálták (0,6/100 000 fő/év), a legmagasabbakat Európában. A „világléő” Észak-Európa, ezen belül is Finnország, ahol 100 000 vizsgált személy között átlagosan 35,3 új megbetegedés volt regisztrálható egy év alatt. Dél-Európában ennél jóval ritkább, igaz, nagy különbségek figyelhetők meg az egyes területek között [3]. Az incidenciának növekedése az elmúlt évtizedekben Európában évente 3% körüli volt [4], és a legfiatalabbak (0–4 évesek) között a legnagyobb mértékű, bár a legtöbb új eset továbbra is a serdülőkorúak közül kerül ki [5]. Hazai adatok alapján az összes beteg között, azon belül is az 5–14 év közötti korosztályban a lányok között tapasztalható incidenciát a legmagasabb mértékben meghaladja a fiúkét. Az öt év alatti korosztályban ennek ellenkezője igaz. Ez jelentősen különbözik az autoimmun betegségek nagyobb részére jellemző egyértelmű nődominanciától [5]. A tünetek jelentkezésére ismert jellemző az évszak és az életkor szerinti halmozódás: közvetlenül az iskoláskor elérése előtti idő-

szakban és serdülőkorban, illetve a téli hónapokban magasabb az újonnan diagnosztizált esetek száma. A négy év alatti korosztályban ugyanakkor nem figyelhető meg szezonális. A 10–14 évesekben igen kifejezett, 5–10 éves korban valamivel mérsékeltebb, de szignifikáns az ingadozás [5].

Elgondolkodtató az a megfigyelés, hogy egyre inkább növekszik a kettős vagy hibrid diabetesnek („double diabetes”) nevezett állapot előfordulása. Ahogy a gyermekek és fiatalok körében is egyre több a túlsúlyos, az inzulinrezisztencia is megjelent az egészen fiatalok között. Ugyanakkor egyre növekszik azoknak a száma, akik egyértelműen obesek és inzulinrezisztenciát mutatnak (így általában 2-es típusúnak diagnosztizálják őket), de emellett autoantitesteket is hordoznak. A SEARCH for Diabetes in Youth Study (Amerikai Egyesült Államok) eredményei szerint a 20 évnél fiatalabb frissen diagnosztizált diabetesesek 19,5%-a a bizonyítható autoimmunitás mellett inzulinrezisztenciát is mutat (15,9%-uk tisztán inzulinrezisztens, autoimmunitás nélkül!) [6]. Felmerül a kérdés, hogy csak az 1-es típusú diabeteshez járulékosan társuló klasszikus inzulinrezisztenciáról van-e szó, vagy mélyebb összefonódásokat kell keresnünk, továbblépve egy új klasszifikáció felé.

## A genetikai tényezők szerepe

Bár a betegség patomechanizmusát összefüggéseiben még messze nem ismerjük tökéletesen, jelenleg több genetikai tényező szerepe is valószínű a folyamat elindításában és fenntartásában. Iker- és családvizsgálatok alapján a genetikai faktorok szerepe a betegség kialakulásában 40–60% közöttire becsülhető [5]. Ahogy az logikusan várható, nagyobb mértékű (64,2%) konkordancia mutatkozott a magasabb rizikót jelentő HLA (human leukocyte antigen) allélok (DQ2 és DQ8) hordozó monozigóta ikerpárok esetében [7]. *Redondo és munkatársai* monozigóta ikerpárokat követtek 60 éves korukig, és ekkor 65% konkordanciát találtak. Eredményeik szerint, ha a manifeszt cukorbetegség mellett az antitestpozitivitást is figyelembe vették, még jelentősebb konkordancia mutatkozott (78%).

Az autoimmun betegségek többségéhez hasonlóan az 1-es típusú diabetes is összefügg többek közt bizonyos HLA-haplotípusok jelenlétével. Ezek jelentősége azért kiemelkedő, mivel a hozzájuk köthető többszörös kockázat (közel hétszeres) messze a legmagasabb az összes eddig azonosított hajlamosító genetikai tényező közül [8]. A legismertebb hajlamosító tényezőnek tartjuk a HLA-DR3 és HLA-DR4, valamint a DQ2 és DQ8 allélok meglétét, amelyek hajlamosak kapcsoltnak öröklődni. Az 1-es típusú diabetesben szenvedő gyermekek 90%-ában kimutatható a DR4-DQ8 vagy a DR3-DQ2 allélkombináció. E két kombináció megléte az adott személyben tovább fokozza a hajlamot, és nagyon gyakori azokban a gyermekekben, akiknél a betegség különösen

korán jelentkeznek. Az ő rokonaikat is veszélyeztetettnek kell tekintenünk [2]. Bár a T1DM kialakulására legmagasabb rizikót jelentő genetikai elváltozásoknak a rendelkezésre álló számos adat alapján az említett HLA II. osztályú allélokat tartjuk, az I-es osztály bizonyos locusait érintő polimorfizmusok is összefüggésbe hozhatóak a betegség kialakulásával [9]. *Todd és mtsai* számos gén polimorfizmusára kiterjedő vizsgálatukban általános elvként megállapítják, hogy a betegség manifestációjának rizikóját gének kis csoportja nagymértékben, egy nagyobb csoportja kismértékben növeli [8].

Magában az inzulingénben fellelhető polimorfizmusoknak is komoly jelentőséget tulajdonítanak. Akiknél ebben rövidebb VNTR- (variable number tandem repeat) szakaszok találhatók, azok nagyobb eséllyel betegszenek meg 1-es típusú diabetes mellitusban, mint akik hosszabb szakaszokat hordoznak. Amennyiben a VNTR-szakaszok hosszabbak az inzulingénben, az mRNS mennyiségéből számított expressziót magasabbnak találták a thymusban, amelynek következtében a centrális autotolerancia kialakulásában alapvető szerepű antigénprezentáció jobb hatásokkal történhet [2]. Az inzulingén jelentőségére *Todd és mtsai* nagyszabású vizsgálatukban szintén felhívják a figyelmet, hozzá kötve a legjelentősebb (több mint kétszeres) non-HLA-kockáztnövekedést [8].

A CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) gén szerepe mellett is erős bizonyítékok szólnak. A géntermék gátolja a T-sejtek aktivációját. Csökkent expresszióját hajlamosító, míg többletmennyiség jelenlétét protektív tényezőnek vélik kísérletes adatok alapján [10].

Számos további gént is számon tartanak, amelyek hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához. Ilyen a PTPN22 gén terméke, a LYP (lymphoid protein tyrosine phosphatase) fehérje is, amely szintén a T-sejt-aktivációt képes gátolni [2]. Összefüggésbe hozták az 1-es típusú diabetes kialakulására való fokozott hajlamot az IL-2 receptor egyes mutációival is. Közülük a receptor  $\alpha$ -alegységét kódoló szakasz (IL2RA, azonos a CD25 markerrel) a legismertebb, de felmerült a  $\beta$ -alegység (más néven a CD122) érintettsége is. A szerzők közléseinek alapját genome-wide analyses képezi, amely alapján további kandidáns géneket is megjelöltek (PTPN2, CD226, CIITA, az MHC-II gének transzkripciójának aktivátora, valamint a SOCSI – suppressor of cytokine signaling gének). A vírusok patogenezisben betöltött szerepét valószínűsítő elméletek felé mutat tovább az IFIH1 gén rs199 760 single nucleotide polimorfizmusával leírt összefüggés, ugyanis ennek a génnek a terméke azon patogénfelismerő receptor (PRR – pathogen recognition receptor), amely a picorna- és enterovírusok RNS-éhez is kötődik [8]. Az IFIH1 gén egyes ritka polimorfizmusai esetében T1DM kialakulásával szemben védő szerepet írtak le. In vitro megfigyelték, hogy az adott polimorfizmust hordozó monocyták interferonkezelés hatására alacsonyabb IFIH1-transzkripciót mutattak [11].

A felsoroltakon kívül egyre több olyan további gént ismerünk meg, amelyekhez önmagukban csak igen alacsony, de szignifikáns (1,1–1,5-szeres) kockáztnövekedés köthető. A National Human Genome Research Institute (NHGR) genome-wide association study (GWAS) katalógusa alapján a korábban említett Todd-féle tanulmány óta 11 hasonlóan robusztus további GWAS-alapú tanulmány került közlésre [12]. Ismert megfigyelés, hogy erős genetikai vonatkozásokkal bíró betegségek esetében a statisztikai módszerekkel megállapítható örökletesség egy része mögött – egyelőre – nem áll rendelkezésre genetikai magyarázat. Ennek több lehetséges oka is felmerül. Egyrészt a már említett egyre kisebb többletrizikó csak egyre nagyobb mintákon számszerűsíthető, azaz különíthető el a „jel” a környezeti tényezők okozta „zajtól”. Hogy ez a gyakorlatban mit jelent, jól látszik az emberi magasságot meghatározó allélok vizsgálatának eredményeiből: több tízezer fő vizsgálata még mindig kevésnek bizonyult az öröklődés teljes leírására. Felmerül továbbá ritkább, így nehezen felderíthető allélok (rare variants) szerepe is. Ezek mellett egyre kevésbé utópisztikus, hogy nem kizárólag a fehérjéket kódoló gének hordozhatnak rizikót [13]. Egy másik szempont, amely a genetikai tényezők mellett további fontos tényezőként értékelendő: a rokonok közös környezete, amely közös kockázati tényező expozíciójának lehetőségét jelenti. A további genetikai tényezők megismerése a jövőben várhatóan valósággá válik az új generációs szekvenciameghatározás elérhetősége (NGS – next generation sequencing) [14], valamint az epigenetikai [15] tényezők szerepének feltárása által. Tény azonban, hogy újabb eredményekhez valószínűleg egyre több betegcsoportra lesz szükség.

Bár a genetikai hajlam meglete sokszorosan igazolt megkerülhetetlen tényező, mégis megállapítható, hogy bár az ismert magas rizikójú HLA-allélokat a manifest 1-es típusú cukorbeteg körülbélül 70%-a hordozza, az összes allélhordozó mindössze 3–7%-a betegszik meg [16]. Így arra kell következtetnünk, hogy a patogenezist vizsgálva nem állhatunk meg a veleszületett kockázat megismerésénél, hanem olyan további – környezeti – tényezőkkel is számolnunk kell, amelyek legalább ugyanakkora mértékben járulnak hozzá a klinikai manifestációhoz.

## Korai metabolikus eltérések

Az autoantitestek megjelenése (a szerokonverzió), amely jelenleg a klinikai tünetek mellett a diagnózis legbiztosabb pontját jelenti, terápiás lépések megkezdéséhez már viszonylag késői stádium. Egy 2008-ban publikált, Finnországban végzett nagyszabású utánkövetéses humán vizsgálat a metabolikus tényezőket vette célba. A vizsgált alanyokat éveken át követve számos paramétert vizsgáltak és hasonlítottak össze a későbbiek során 1-es típusú diabetesessé váló és a mindvégig egészséges, antitestnegatívnak megmaradó gyermekek korban

és nemben illesztett csoportjai között. A vizsgáltak egy részében a követést már a születéskor megkezdték. A későbbiek során diabetesessé válók esetében születéskor szignifikánsan alacsonyabb szukcinát- és foszfatidilkolin-szintet mértek. Az utánkövetés során alacsonyabb foszfolipid- és trigliceridszintek jellemezték a később megbetegedőket. Ezeket az eltéréseket a szerzők a kolin hiányával hozzák összefüggésbe. Kapcsolatot jelenthet más elméletek felé, hogy a kolin-, illetve a szukcinátellátottság is függ a bélflóra összetételétől [16]. Felmerül a kolin hiányának a kolin igazolt epigenetikus szabályozó szerepéből adódó következménye is. Egyes vizsgálatok eredményei kolinhiányban hisztionfehérjék megváltozott metilációját írták le [17]. A gyulladásos markerként értékelhető lizofoszfatidil-kolin (lyso-PC) emelkedett plazmaszintjét mutatták ki későbbi cukorbetegség első két életévében, illetve az egyes autoantitestek megjelenését megelőzően is emelkedés volt megfigyelhető a szérumban lyso-PC-szintben. Ezt reaktív lipidmellékterméknek tartják a szerzők, amely a foszfolipáz-A2 aktivitása nyomán keletkezik a foszfolipidek hidrolízise során, és a gyulladásos folyamat egyik mediátorának tekinthető. Megnövekedett mennyiségét okozhatja az oxidatív stressz, akár egy átvészelt vírusfertőzéshez kapcsolódóan. Az oxidatív stresszrel szemben védelmet jelentő éter-foszfatidil-kolinok szintje a későbbi cukorbetegségben alacsonyabb volt. Az egyes metabolikus eltérések és a hordozott HLA-genotípus között nem volt kimutatható összefüggés [16].

## Az autoimmun folyamat

Az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásának alapját a  $\beta$ -sejtek szelektív pusztulása képezi. A térben el nem különülő, glükagont termelő  $\alpha$ - és szomatostatint termelő  $\delta$ -sejteket az autoimmunitás közvetlenül nem érinti. Ennek ellenére az  $\alpha$ -sejtek szabályozási zavara is észlelhető, hyperglykaemiában a fizioiogiás válasszal ellentétben a glükagon szintjének emelkedése figyelhető meg. A jelenség legvalószínűbb magyarázata az inzulin  $\alpha$ -sejtek működésére gyakorolt parakrin hatásának kiesése, egyfajta „diszinhíbió” [18]. A progresszív inzulinhiány hátterében többnyire igazolható az autoimmunitás jelenléte az autoantitestek kimutatásával. Ezeket összefoglalóan szigetsejtellenes autoantitesteknek (ICA – islet cell antibody) nevezzük. Idetartozik a glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (GADA – glutamic acid decarboxylase antibody) és a tirozin-foszfátáz elleni antitest (IA2-A – insulinoma associated proteintyrosine phosphatase antibody). Az inzulin elleni termelődhet antitest (IAA – insuline autoantibody), ez nem része az ICA-pozitivitásnak. Ez utóbbira korai megjelenés a jellemző, de meghatározásának csak az inzulinkezelés megkezdése előtt van értelme [19]. *Howson és mtsai* a HLA-polimorfizmusok és egyéb markerek közötti kapcsolatokat vizsgálva erős összefüggést találtak a HLA-DQB1 allél és a GADA autoantitest, valamint

a HLA-DRB1 allél és az IA-2A antitest között. Ezenkívül az utóbbi két autoantitest pozitivitását az idősebb korban felállított diagnózissal hozták összefüggésbe [20].

Szövettanilag magát az autoimmun folyamatot a Langerhans-szigetek mononuclearis sejtes infiltrációja, az insulitis jellemzi. A  $\beta$ -sejtek károsításában a CD4+ és CD8+ T-sejteké, valamint a macrophagoké a kulcsszerep [2]. A közvetlen destrukció pórusképzés (CD8+ sejtek) és a  $\beta$ -sejtekre toxikus citokinek (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1) által indukált apoptózis révén valósul meg [1, 21]. *Lindley és munkatársai* in vitro vizsgálatokban úgy találták, hogy a cukorbeteg egyénekből származó lymphocytakultúrák citokin-összetétele jelentősen eltolódott proinflammatorikus irányba: alacsony antiinflammatorikus IL-10-, míg magas IFN- $\gamma$ -szint volt detektálható [22].

Az autoantitestek  $\beta$ -sejtek károsításában betöltött szerepe vitatott. Közvetlen jelentőségük ellen szól többek közt, hogy már megfigyeltek teljesen kifejlődött 1-es típusú diabestet agammaglobulinaemiás gyermekben is [1]. Ismert jelenség, hogy ha az immunrendszer számára valamilyen addig rejtett antigén hozzáférhetővé válik, vele szemben aktív immunfolyamat alakulhat ki. Ugyanakkor az autoantitestek az intracelluláris kompartmentbe nem képesek bejutni. Kérdéses, hogy tartathatjuk-e őket diagnosztikusan hasznos melléktermékeknek vagy – ami életszerűbb – maguk is részesei összetett kórélettani folyamatoknak. Az utóbbi mellett szól és egyben az immunológiai tolerancia jelentősége felé mutat *Wang és mtsai* megfigyelése. A GAD65 elleni antitestet semlegesítő antiidiotípus-antitesttel (az autoantitest antigénköti területét antigénként felismerő antitest) NOD-egerek esetében csökkenteni, illetve késleltetni tudták a manifeszt diabetes mellitus kialakulását [23]. Nem ő az egyedüli szerző, aki az autotolerancia szempontjából jelentős antiidiotípus-antitestek rendszerének diszfunkciójával hozza összefüggésbe egyes autoimmun betegségek kialakulását. *Hampe* leírja, hogy egészséges egyénekből is kimutattak glutamát-dekarboxiláz elleni autoantitesteket, azonban a célagigénhez való kötődésüket és rutinmódszerekkel történő kimutatásukat az antiidiotípus-antitestek megakadályozták. Ez utóbbiak egészséges egyénekből és remisszióban lévő autoimmun betegekben kimutathatóak, az autoimmunitás aktív stádiumában azonban nem [24].

Amennyiben az autoimmunitást mint az autotolerancia kudarcát közelítjük meg, a legfontosabbnak talán a regulátoros T-sejtek ( $T_{reg}$ ) szerepe tűnik. Egyre több adat szól a kiemelt jelentőségük mellett T1DM-ben is. A  $T_{reg}$ -sejtek mind a CD4+-, mind a CD8+-szubpopuláción belül megtalálhatóak, a perifériás CD4+-szubpopulációnak körülbelül 5–10%-át teszik ki. Jellemző rájuk a TGF $\beta$ - és IL-10-elválasztás, egyaránt képesek a humorális és a celluláris immunválaszok gátlására [25]. A hatás ugyanakkor nem egyirányú, mivel maga a TGF $\beta$  a  $T_{reg}$ -irányú differenciáció egyik legfontosabb mediátora a TCR-en (T-cell receptor) keresztül megvalósuló, il-



letve az IL-2 általi stimulusok mellett [26]. Jellemző rájuk többek közt a CD25 (IL-2 receptor  $\alpha$ -lánc) és a Foxp3-expresszió. Mindkét gén polimorfizmusait összefüggésbe hozták T1DM kialakulásával [8, 27]. Egyes megfigyelések szerint 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek az egészséges kontrollszemélyekkel azonos mennyiségű  $T_{reg}$ -sejttel rendelkeznek, ezek azonban nem képesek megfelelően ellátni funkciójukat [22]. *Long és mtsai* megfigyelései szerint az IL-2 receptoron keresztül megvalósuló jelátvitel csökkent 1-es típusú diabetesben szenvedők  $T_{reg}$ -sejtjeiben és összes CD4<sup>+</sup>-lymphocytájában egyaránt [28]. A táplálkozási tényezők szerepével kapcsolatban később még foglalkozunk az idegen antigénekkal szembeni orális tolerancia kialakulásának fontosságával, amelyben a bélmucosához kötött immunfunkcióknak kiemelt jelentőségük van. *Tiittanen és mtsai* vizsgálataik során arra az eredményre jutottak, hogy T1DM-ben szenvedő gyerekek bélmucosájában szignifikánsan kevesebb Foxp3-markerrel jellemezhető  $T_{reg}$ -sejt található, továbbá a Foxp3 aktivációja, ami az aktív sejtfunkciót jellemezné, szintén alacsonyabb. Furcsa módon a T1DM-mel gyakran társuló coeliakiában ennek az ellenkezője igaz [29]. *Hauben és mtsai* az autoimmunitás differenciált megközelítésének szükségességére hívják fel a figyelmet, amelyben kiemelt szerep jut a  $T_{reg}$ -sejteknek. Véleményük szerint az autoimmunitás önmagában nem jelent megbetegedést, a károsodott szövetek eltakarításában, sőt regenerációjában az arányaiban normális immunválasznak fizioiogiás szerepe van. Ennek során a saját antigének felismerésre kerülnek, azonban a folyamat önkorlátozó, és specifikus  $T_{reg}$ - és effektor T-sejtek megfelelő arányban történő keletkezésével jár. Rágcsálókban igazolták, hogy a születést követő adaptáció során jelentős fizioiogiás  $\beta$ -sejt-pusztulás következik be. Amennyiben ez emberekben is hasonlóképpen végbemegy, szintén helyet ad az említett autoimmun folyamatoknak. Egyes vizsgálati eredmények szerint NOD-egerek korai alacsony dózisú streptozotocinkezelésével – végsősoron  $\beta$ -sejt elleni immunizációval – csökkenteni lehetett a későbbi diabetes előfordulását. GAD65-specifikus T-sejtek injekciója NOD-SCID (súlyos kombinált immunhiányban szenvedő) egerekbe kivédte a diabetes kialakulását. Hasonló védőhatást figyeltek meg nem specifikus immunstimulánsok alkalmazásakor, például BCG-oltást követően [30]. Az elmélet különösen azért tetszetős, mert utat nyit többek közt a higiénia- vagy a víruselmélettel való szintézis felé. *Boettler és mtsai* említik az úgynevezett termékeny talaj hipotézist, amely szerint az endogén autoimmunitás és az exogén triggererek – nem tisztázott sorrendben – egymás számára teremtenek lehetőséget a kiterjedt destrukció létrehozására a hajlamot hordozó egyénben [4]. Ennek megvalósulására a vírusfertőzések kapcsán még visszatérünk.

Említésre méltó, bár egyelőre kevésbé feltárt területet jelent a Th17-sejtek szerepe. Egyes közlések összefüggésbe hozzák szerepüket a T1DM kialakulásával, pontos

szerepük azonban tisztázatlan. *Martin-Orozco és mtsai* NOD, illetve NOD-SCID (non-obese diabetic, severe combined immune deficient) egerekben vizsgálták in vitro differenciáltatott, majd transzplantált Th17-sejtek hatását. Vizsgálataik alapján az insulitis kialakításában, amely mindkét egértörzs esetében már korai életkorban létrejött, úgy tűnik, szerepük van a Th17-sejteknek. A szénhidrátháztartás súlyos károsodása azonban csak a NOD-SCID egerekben alakult ki a neonatalis végpontig. Esetükben azonban a Th17-sejtekre jellemző IL-17 helyett az IFN- $\gamma$ -termelés vált meghatározóvá és a beadott sejtek Th1-irányú differenciációja volt megfigyelhető. Közleményükben megemlítik, hogy regulátoros T-sejtek IL-6-kezelés hatására Th17-sejteké differenciálódhatnak csökkenő Foxp3-expresszió mellett. Ezzel szemben a TGF- $\beta$  gátlólag hat a Th17-irányú differenciációra. Az említettek a T-sejtek eddig feltételezettnél nagyobb plaszticitására hívhatják fel a figyelmet, dinamikusabb irányba mozdítva a velük kapcsolatos elképzeléseinket is [31].

A metabolikus és immunológiai szabályozás kapcsolata egyre egyértelműbb. In vitro bizonyítást nyert, hogy az inkretin hormon GLP-1 részben képes a  $\beta$ -sejtekre toxikus citokinek hatását kivédeni sejtkultúrában tartott patkány- $\beta$ -sejteken [21]. In vivo – állatkísérletes – adatok is alátámasztják ezt a hatást: a DPP-4- (dipeptidil-peptidáz-4-) gátlókkal való kezelés hatására streptozotocinnal előkezelt patkányok  $\beta$ -sejt-funkciója és glükóztoleranciája javult a  $\beta$ -sejtek nagyobb arányú túlélésének és regenerációjának következményeként. Ez az inkretinek már említett protektív hatásával magyarázható, és felveti a gliptinek 1-es típusú diabetesben való alkalmazhatóságának lehetőségét [32]. *Kaas és mtsai* közelmúltban publikált eredményei messzebbre mutatnak az enteroinsularis rendszer szabályozómechanizmusai tekintetében. A  $\beta$ -sejtek stresszének markerként a proinzulin szolgálhat T1DM-ben is. Megemlítik, hogy T1DM-ben szenvedők első fokú rokonaiban is magasabb szérumproinzulin-szintek mérhetőek. (Amennyiben ez egy nem végzetes, „benignus”  $\beta$ -sejt-károsodásra utal, az *Boettler és mtsai* „termékeny talaj” hipotézisével is egybevág – l. később [4].) Frissen diagnosztizált T1DM-esekben az első hónapban mért alacsonyabb GLP-1 és magasabb proinzulin a hatodik hónapban észlelt remisszió jó előrejelzőinek bizonyultak. Ehhez hasonlóan remisszióban alacsonyabb GLP-1- és glükagon-szérumszintet, valamint magasabb proinzulin-szérumszintet írtak le. A proinzulin és a GLP-1 között első hónapban észlelhető szignifikáns pozitív korreláció a diagnózistól és a kezelés indításától számított hatodik hónapra megfordul. Ezek az eredmények felvetik a lehetőségét egy olyan feedback mechanizmus létezésének, amely által a  $\beta$ -sejtek károsodása valamilyen módon már „előre” észlelésre kerül [33]. A kérdés összetettségét jól jellemzi, hogy az ATP-függő káliumcsatorna (a csatornakomplex egyik alegysége a szulfonilureareceptor – SUR-1) humán K- és L-sejteken is ki-

mutatható, amely szintén abba az irányba mutat, hogy ezekben a sejtekben nem kizárólag a bélumen irányából valósulhat meg a glükóz hatása [34]. Munkacsoportunk elsőként írta le, hogy T1DM-ben a szérum-DPP-4 enzimaktivitása magasabb a T2DM-es betegekhez (amennyiben ebből a betegcsoportból – mesterségesen – a klinikailag nem alkoholos zsírmáj-betegségben szenvedőket kizárjuk) és egészséges kontrollszemélyekhez képest. Ugyancsak megfigyeléseket tettünk a perifériás lymphocita CD26- (a DPP-4 membránhoz kötött formája) expresszióra nézve, amelyet csökkentnek találtunk T1DM-betegekben [35]. Ahogy látható, az enteroinsularis rendszer szabályozómechanizmusai egyértelműen érintettek T1DM-ben, ennek patofiziológiai alapjai ugyanakkor még sok ponton feltáratlanok. A rá ható szerekek kapcsolatban a meggyőző terápiás hatékonyságuk ellenére is felmerülnek aggályok, egyes közlések fokozott carcinogenesis irányába ható szerepüket is felvetik [36]. Amennyiben ezek a jövőben meggyőzően eloszthatónak bizonyulnak, alapvetően új megközelítést jelentő terápiás lehetőségek válhatnak elérhetővé.

## A higiéniahipotézis

A betegek számának növekvő tendenciája túlzottan nagy mértékű ahhoz, hogy azt a genomban (jelenlegi tudásunk szerint) lehetséges változások képesek legyenek létrehozni. Az okokat keresve komoly érvek születtek az úgynevezett higiéniahipotézis mellett is. Széles körű epidemiológiai vizsgálatok során összehasonlították azonos földrajzi területen, de különböző életszínvonalon élő népesség körében az incidenciát, és jelentős eltéréseket írtak le (például Finnország és Karélia Oroszországban) [2]. Angliában élő ázsiai származású gyermekek körében az angolokéval azonos, az ázsiai értékeknél jóval magasabb incidenciát tapasztalható [5]. Ezek az epidemiológiai adatok azonban szükség-szerűen „nagyvonalúak”, önmagukban pontos tényezőkre nézve csak kevés felvilágosítást adnak. Fokozott körültekintéssel számos környezeti antigén kiküszöbölhető. Éppúgy lehetnek közöttük az immuntolerancia irányába hatók, mint potenciális triggerek. Asthma bronchiale és további atópiás-allergiás megbetegedések esetében merült fel talán elsőként a higiéniahipotézis létjogosultsága. Alacsonyabb prevalenciát írtak le hímlőt túlélők, illetve hepatitis-A-fertőzést átvészeltek között, továbbá általában olyan környezetben élők esetében, akik potenciális fertőzésforrásokkal nagyobb számban találkozhatnak (például vidéki környezetben, állattartás mellett). Allergiás megbetegedésekben egyes vizsgálatok *Lactobacillus*-bevitel kedvező hatását igazolták. Felmerült, hogy talán az immunrendszer működését Th1-irányba terelő ingerek védőhatásúak lehetnek az atópiás megbetegedésekkel szemben. Ezt látszik igazolni az atópiás jelenségek tuberculinra adott – Th1 típusú – késői hiperszenzitivitással mutatott fordított

összefüggése is. Ugyanakkor az ismert Th2-reakciót kiváltó helminthiasisok védőhatása is igazolódott. A paradoxon feloldását, amely egyben a T1DM kialakulásával is összekapcsolja a leírtakat, az IL-10 (és a TGF- $\beta$ ) szerepe jelentheti. Az immunrendszer számos sejtje képes termelésükre, közülük azonban leginkább a T<sub>reg</sub>-sejtek szerepe emelhető ki. A legkülönbözőbb immunológiai stimulusok egyaránt vezethetnek az IL-10 fokozott elválasztásához, amely képes gátolni mind a Th1-, mind a Th2-vonalon megvalósuló immunválaszt. A mechanizmus gyakorlati szerepét igazolja, hogy IL-10 GKO-egerekben a normális bélflóra által kiváltott spontán kialakuló gyulladásos bélbetegséget figyelték meg [25]. Az immunstimulusokban szegény környezet diabétogén szerepe mellett, önmagában nem általánosítható, mégis frappáns megfigyelés, hogy a T1DM modelljeként szolgáló NOD-egerek a betegség megfelelő kialakulásához gyakorlatilag steril környezetet igényelnek [4].

## Vírusok szerepe

Jelentős mennyiségű adat született egyes vírusok diabétogén szerepének alátámasztására, azonban egyes fertőzések protektív szerepe mellett is erős érvek szólnak. Kóroki tényezőként leggyakrabban az entero-, rota-, Coxsackie-B, rubeola-, CMV-vírusok szerepe merül fel [4]. Egyes vizsgálatok során bizonyos enterovírus törzseket kifejezetten elterjedtnek találtak magas 1-es típusú diabetes incidenciát mutató területeken. Léteznek ennek ellentmondó adatok is: Finnországban a védőoltásnak köszönhetően a rubeola megszűnt, ennek ellenére az incidencia továbbra is a világon a legmagasabb [2].

Számos elmélet született arra nézve, hogyan képes egy vírusfertőzés a  $\beta$ -sejteket károsítani. Többek között mumpsz, Coxsackie- és rubeolavírusok esetén mutatták ki, hogy képesek a  $\beta$ -sejteket közvetlenül fertőzni és direkt citopatogenitása révén a pusztulásukat előidézni. Bár ismertek vírusfertőzéshez köthető fulmináns esetek, ez semmiképpen nem tartható az általános patomechanizmusnak. Ismert ugyanakkor, hogy a vírusfertőzések hatására termelődő interferonok a  $\beta$ -sejtek felszínén az MHC-I molekulák upregulációjához vezetnek, ezzel elérhetőbb célpontokká téve őket. Az IFIH1 gén polimorfizmusainak, tekintettel a géntermék intracelluláris patogénfelismerő (vírus-RNS) „szenzor” funkciójára és interferontermelést befolyásoló szerepére, ezen a ponton lehetőségük van módosítani a körlefollyást [4].

A molekuláris mimikri gyakran említett mechanizmus, ugyanakkor úgy tűnik, csak az antigének tökéletes egyezésekor képes önmagában autoimmunitást kiváltani. Egyetlen aminosav megváltoztatása is elegendő lehet az antigén-prezentáció folyamatának jelentős módosításához [37]. Ugyanakkor egy már fennálló autoimmun folyamatot egy antigénjeiben hasonlóságot mutató

vírussal történő fertőzés serkenteni képes. Ehhez hasonlóan egy fertőzéssel együtt járó gyulladásos környezetben részben sejtsejtésés, részben a már említett fokozott MHC-I-expresszió által újabb antigének válnak elérhetővé a fogékony immunrendszer számára (epitope or antigenic spreading) [4]. Ezt a jelenséget a körlefolynak abban a fázisában tartják kiemelt jelentőségűnek, amikor már számottevő  $\beta$ -sejt-tömeg-csökkenés vagy -funkcióvesztés áll fenn [19].

Egyes kísérletes megfigyelések még árnyaltabb képet sejtetnek a vírusfertőzések szerepét illetően. A vizsgálatok során Cocksackie-B-vírus különböző replikációs rátájú törzseinek különböző mennyiségével fertőztek fiatal, kifejezett insulitistól még mentes, és idősebb, insulitises NOD-egereket. A fiatal egyedek esetében a fertőzés csökkentette a diabetesincidenciát, a legkifejezettebb csökkenés a gyorsan replikálódó vírustörzsek esetében volt megfigyelhető. Ezzel szemben az insulitist már hordozó állatok fertőzése gyorsan replikálódó törzsszel felgyorsította a diabetes kialakulását. Ugyanakkor a lassan replikálódó törzsek esetében lassabb volt a körlefolynak a kontrollokhoz képest [38]. Az említett adatok adják az alapját annak a feltételezésnek, hogy a manifeszt megbetegedés előtt átélt fertőzés, esetleg egyéb úton létrehozott immunizáció védelmet jelenthet az adott ágens későbbi trigger szerepével szemben [4]. Már korábban említésre került az autoimmunitás kényes egyensúlya az adaptív, dinamikus autotolerancia és autoreaktivitás között. Akár a részleges molekuláris mimikrián leírt járulékos aktiváló szerep, akár az antigenic spreading – „megfelelő” genetikai predispozíció esetén – képes lehet a kényes egyensúly felborításával az autotolerancia és limitált autoreaktivitás felől egy kontrollvesztett folyamat felé billenteni a rendszert.

## Táplálkozási tényezők szerepe

Az Amerikai Egyesült Államokban a frissen diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegség egyre fiatalabb koráról számoltak be, amely összefüggött a testmagasság gyorsabb növekedésével. In vitro kimutatható volt, hogy az aktív  $\beta$ -sejtek gyulladásos citokinek okozta károsodással szemben jelentősen esendőbbek a nyugvó sejteknél [39]. Ezek az adatok a táplálkozási tényezők jelentőségét látszanak alátámasztani a patogenezisben, és felvetik, hogy az epidemiológiai témakörben már leírt egyre korábbi életkorban jelentkező inzulinrezisztencia és „double diabetes” mélyebb összefüggéseket rejtnek a koincidenciánál.

A DIPP (Diabetes Prediction and Prevention) vizsgálat eredményei megmutatták, hogy azok többségében, akikben a T1DM 10 éves kor alatt alakul, már két éves korra autoantitest-pozitivitás jelentkezik [39]. Ebből arra következtethetünk, hogy amennyiben ez köthető valamilyen módon a táplálkozáshoz, igen korai tényezőket kell keresnünk. Számos munkacsoport vizsgálta aliméntáris antigének szerepét a betegség kialakulá-

sában, sokuk foglalkozott az anyatejes táplálás rizikóstatusban betöltött szerepével. Bár születtek a rövidebb anyatejes táplálás kockázati szerepét alátámasztó eredmények [40], az összefüggést kétséget kizáróan igazolni nem sikerült [39]. Áttételesen mégis létezése mellett szól az a megfigyelés, hogy az anyatejjel táplált csecsemőkben a bélmucosa antigénekkel szembeni permeabilitása gyorsabban csökken összehasonlítva a tápszerrel táplált csecsemőkével [41].

Az 1980-as években merült fel először a tehéntej potenciális kóroki szerepe, azóta számos közlemény taglalja a korai tehéntej-expozíció potenciálisan diabetogén szerepét is. A T1DM-en kívül többek közt az atópiás megbetegedésekkel is összefüggésbe hozták, amely nem igazolódott egyértelműen [42]. A felvetést indokolja, hogy az emberi élet rendszerint – egyik – első idegen tápanyagforrását jelenti, mindenképpen a már említett „veszélyes életkorban”. A T1DM-rizikót fokozó szerepéről számos ellentmondó eredmény született, és bár a „legnépszerűbb” elméletek egyike, egyértelmű álláspont nem alakult ki [39]. Áttételesen a tehéntej, illetve a komplex idegen antigének kockázati szerepe mellett szólhat az a megfigyelés, hogy a hidrolizált fehérjéket tartalmazó tápszer alkalmazásával csökkenteni lehetett az autoantitestek megjelenésének valószínűségét genetikai rizikót hordozó gyermekekben [43]. Az anyatejes táplálással azonban a tehéntej és minden további hozzátáplálás is bonyolultabb viszonyban van, hiszen minél rövidebb ideig kap a csecsemő kizárólag anyatejet, annál hamarabb találkozik idegen tápanyagokkal. Ennek résztenyezőit vizsgálva *Virtanen és mtsai* a tehéntej elsőbbségét mutatták ki [44]. A patogenezisben betöltött szerepét illetően a humántól mindössze három aminosavban eltérő bovin inzulin ellen termelődő antitestek szerepe merült fel legtöbbször. *Vaavala és mtsai* a tehéntejjel táplált csecsemők csoportjában nagyobb mennyiségű bovin inzulinhoz kötődő IgG-antitestet mutattak ki a kizárólag anyatejjel tápláltakkal összehasonlítva három hónapos korban. A későbbiekben ugyanakkor, bár eltérő tendenciával, de mindkét csoportban csökkent az antitestek mennyisége, jelezve a tolerancia kialakulását. A többséggel szemben azonban elkülönült egy kisebb csoport, akikben ez a csökkenés nem következett be, a titer tovább növekedett, és a  $\beta$ -sejtek elleni autoimmunitás további markerei jelentek meg [45].

*Harrison és mtsai* szélesebb alapon helyezik a tehéntej hipotézist: a mucosális immunitás rendellenességét valószínűsítik a folyamat hátterében, amely hajlamot jelenthet a potenciális antigénekkel való érintkezéskor autoimmunitás kialakulására. Így a tehéntej nem specifikus ok lenne, hanem a lehetséges trigger antigének közül az első, amellyel a fejlődő – és hajlamot hordozó – szervezet találkozik. A szerzők hipotézisébe illeszkednek az anyatejes táplálás védőhatását leíró eredmények. A megfelelő mucosaasszociált immunitás kialakulásához szükséges citokinek és növekedési faktorok



megtalálhatóak az anyatejben, így valamilyen mértékben képesek lehetnek kompenzálni a hajlam hátterében megbújó diszregulációt [46]. A mucosalis immunitás zavarát bizonyítja *Tiittanen és mtsai* már említett megfigyelése, miszerint T1DM-ben szenvedő gyerekek bél-mucosájában szignifikánsan kevesebb Foxp3 markerrel jellemezhető  $T_{reg}$ -sejt mutatható ki, továbbá a Foxp3 aktivációja szintén alacsonyabb [29]. Továbbmutat a higiéniahipotézis, illetve a vírusok szerepe felé további két megfigyelés: ahogy azt már említettük, steril körülmények között tartott NOD-egerekben jelentősen gyakrabban alakult ki diabetes, mint hagyományos körülmények között élő társaikban; továbbá az anyatejes táplálás ismerten védőhatással bír az enterális infekciókkal szemben, amelyeknek egy része az autoimmun 1-es típusú diabetes kialakulására hajlamosító tényező lehet (Coxsackie- és rotavírus) [46]. A gondolatmenet helyessége mellett szólnak azok a közlések, amelyek gabonaféléknek (gluténtartalmuktól függetlenül) [47] korai étrendbe vezetése mellett figyeltek meg szignifikánsan magasabb  $\beta$ -sejt-ellenes autoimmunitás-prevalenciát. Érdekes járulékos adat, és a vizsgált rendszer bonyolultságára hívja fel a figyelmet, hogy a gabonafélék későn (hét hónapról idősebb korban) történő bevezetése szintén kockázatot jelent diabetogén autoimmunitás szempontjából [47].

A D-vitamin rizikóstatusban betöltött szerepének jelentős irodalma van. Egyes vizsgálatok során fordított összefüggést találtak a D-vitamin-bevitel és a T1DM kialakulása között [48]. A D-vitamin-pótlással kapcsolatban több tanulmány is született, az eredmények elmentmondásosak és nem tekinthetők minden tekintetben bizonyító erejűnek [49, 50].

## Lehetőségek és távlatok

A számos rendelkezésre álló információ és több biztató eredmény ellenére a valóság, hogy ma kizárólag tüneti kezelésre van lehetőségünk. A már felsorolt elméleteknek egészükben és részleteikben is óriási irodalma van a tudományos irodalomban és azon kívül egyaránt. Ugyanakkor a már ismert adatok alapján egyre biztosabban kimondható, hogy nem lehetséges okot megnevezni, sokkal inkább egy rendszer kényes egyensúlyában kell gondolkodnunk. A prevalencia növekedését tekintve nagy biztonsággal állítható, hogy a megváltozó életvitelünk számos ponton veszélyezteti ennek a rendszernek az egyensúlyát. Mivel az életvitelünk egészét megváltoztatni nem lehetséges, jogos az elvárás, hogy meg tudjuk jelölni, kik vannak veszélyben, és az esetükben viszonylag kisszámú célpont megjelölésével gyakorlatban kivitelezhető prevenciók lehetőségei álljanak rendelkezésre, a már megbetegedettek esetében pedig egyszerűbb, hatékonyabb, a betegség további progresszióját megakadályozó, illetve visszafordító terápia váljon elérhetővé.

A betegség hátterében álló ismert genetikai tényezők jelen tudásunk szerint terápiásan még nem megcélózhatóak, azonban egy szélesebb körben hozzáférhető genetikai szűrés lehetőséget kínál a fokozott rizikót hordozók lehető legkorábban történő felismerésére. Az *Oresic és mtsai* által leírt korai metabolikus eltérések [16] a jövőben támpontot jelenthetnek, amennyiben tisztázódik ezek oki, illetve következményi helye a patogenezisben. Mindenesetre az egyik legkorábbi beavatkozási lehetőséget a táplálkozási tényezők jelentik. Bár az anyatejes táplálás védőhatásáról nem egybehangzóak a vélemények, biztonsággal állítható, hogy olcsó és legtöbbször veszélytelen módszerről van szó, amellyel – kivételes körülményektől eltekintve – élni érdemes. Az egyes táplálékok étrendbe vezetését illetően nem egyöntetűek az eredmények. A megfigyelés, hogy a gabonafélék késői bevezetése is rizikót jelenthet [47], illetve számos tápanyag függhet össze a fokozott rizikóval [51], abba az irányba mutat, hogy semmiképpen nem adott táplálékok „démonizálása” a megoldás, sokkal inkább a megfelelő időpont megtalálása a bevezetésükre. Ahogy már említettük, egyre valószínűbbé válik, hogy a mucosalis immunitás zavara legalább ugyanolyan jelentőségű, mint egy-egy idegen antigén trigger szerepe. Az anyatejes táplálás intestinalis immunitásra gyakorolt pozitív hatása ismert, így ez jelenti az egyik megfogható pontot. Születtek a bélflóra jelentőségét alátámasztó adatok is [52], felvetve annak terápiás célba vételét a jövőben.

Figyelemre méltóak lehetnek az esetleges mucosalis autotolerancia kialakítására történő próbálkozások, habár az eddigi vizsgálatok eredményei nem koherensek, így egyelőre az ilyen megfontolásból bevezetett orális inzulinkezelés hatékonysága nem állapítható meg [53]. A jövőben hasonló megközelítésen alapuló vizsgálatok (más dózis, beviteli forma, alkalmazási lokalizáció) végezhetőek, esetleg a különböző módszerek („ $\beta$ -sejt-helyreállító” és autotolerancia-kialakítás) kombinált alkalmazása is szóba jöhetne.

A D-vitaminnal történő prevenció gyakorlati bevezetése jelenleg nem tekinthető egyértelműen megalapozottnak, de jelenleg is folynak kutatások a témában. A prevenciót célzó eljárások alkalmazhatóságát tekintve mindenképpen szükséges lesz a célcsoportok pontos meghatározása.

A kialakult betegség kezelésére eddig az inzulinpótláson kívül gyakorlatilag nem állt rendelkezésre klinikailag kivitelezhető terápiás megközelítés. Tekintettel arra, hogy viszonylag jó életminőség biztosítható a jól beállított inzulinterápiával, a ma elérhető immunszuppresszív kezelések, azok számos súlyos mellékhatása miatt, nem jönnek szóba. Egy új megközelítést jelenthetnek azonban a T2DM kezelésében már sikerrel alkalmazott, enteroinsularis tengelyt célba vevő DPP-4-gátlók és inkretinanalógok. Alkalmazásuk patofiziológiai alapját igazolják a már korábban említett in vitro vizsgálatok [21, 35], illetve in vivo is sikerült – egyelőre kis-



számú beteg bevonásával végzett humán vizsgálatokban – hatásosságukat igazolni. Amennyiben a jövőben az inkretintengelyen ható szerekkel kapcsolatban felmerülő aggályok meggyőzően eloszthatónak bizonyulnak, az első lépést jelenthetik az inzulin-dózis-csökkentés (néhány betegben az inzulinkezelést átmenetileg fel is lehetett függeszteni) és a hypoglykaemiában töltött idő csökkenését lehetővé tevő terápia kínálta jobb életminőség felé [54, 55]. Több egyéb, részben immunológiai alapon nyugvó kezelési stratégia alapján felállított klinikai vizsgálat is folyamatban van (ideértve az alacsony dózisu IL-2-vel végzett  $T_{reg}$ -indukciós kezelést is [56], amelyek részletes ismertetése a jelenlegi összefoglaló tanulmány kereteit meghaladná.

## Irodalom

- [1] Kis, J., Engelmann, P., Heyam, J., et al.: The possibility of immunological prevention in type 1 diabetes mellitus. [Az immunológiai prevenció lehetősége 1-es típusú diabetes mellitusban.] LAM, 2006, 16, 8–9. [Hungarian]
- [2] Gillespie, K. M.: Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. CMAJ, 2006, 175, 165–170.
- [3] Karvonen, M., Tuomilehto, J., Libman, I., et al.: A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 1993, 36, 883–892.
- [4] Boettler, T., Herrath, M.: Protection against or triggering of type 1 diabetes? Different roles for viral infections. Expert Rev. Clin. Immunol., 2011, 7, 45–53.
- [5] Gyürüs, É., Soltész, Gy.: Incidence of type 1 diabetes mellitus in Europe, according to the data of EURODIAB. [Az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája Európában, az EURODIAB adatai alapján.] LAM, 2004, 14, 399–404. [Hungarian]
- [6] Dabelea, D., Pihoker, C., Talton, J. W., et al.: Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Diabetes Care, 2011, 34, 1628–1633.
- [7] Redondo, M. J., Rewers, M., Yu, L., et al.: Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. BMJ, 1999, 318, 698–702.
- [8] Todd, J. A., Walker, N. M., Cooper, J. D., et al.: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. Nat. Genet., 2007, 39, 857–864.
- [9] Howson, J. M., Walker, N. M., Clayton, D., et al.: Confirmation of HLA class II independent type 1 diabetes associations in the major histocompatibility complex including HLA-B and HLA-A. Diabetes Obes. Metab., 2009, 11 (Suppl. 1), 31–45.
- [10] Araki, M., Chung, D., Liu, S., et al.: Genetic evidence that the differential expression of the ligand-independent isoform of CTLA-4 is the molecular basis of the Idd5.1 type 1 diabetes region in nonobese diabetic mice. J. Immunol., 2009, 183, 5146–5157.
- [11] Downes, K., Pekalski, M., Angus, K. L., et al.: Reduced expression of IFIH1 is protective for type 1 diabetes. PLoS One, 2010, 5, pii: e12646.
- [12] www.genome.gov.
- [13] Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., et al.: Finding the missing heritability of complex diseases. Nature, 2009, 461, 747–753.
- [14] Mardis, E. R.: The impact of next-generation sequencing technology on genetics. Trends Genet., 2008, 24, 133–141.
- [15] Gay, S.: Epigenetics in autoimmunity. Eur. J. Clin. Invest., 2012, 42 (Suppl.1) 1.
- [16] Oresic, M., Simell, S., Sysi-Aho, M., et al.: Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. J. Exp. Med., 2008, 205, 2975–2984.
- [17] Mehedi, M. G., Niculescu, M. D., Craciunescu, C. N., et al.: Choline deficiency alters global histone methylation and epigenetic marking at the Re1 site of the calbindin 1 gene. FASEB J., 2010, 24, 184–195.
- [18] Taborsky, G. J., Ahrén, B., Havel, P. J.: Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. Diabetes, 1998, 47, 995–1005.
- [19] Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., Herrath, M. G.: Type 1 diabetes: Etiology, immunology, and therapeutic strategies. Physiol. Rev., 2011, 91, 79–118.
- [20] Howson, J. M., Stevens, H., Smyth, D. J., et al.: Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. Diabetes, 2011, 60, 2635–2644.
- [21] Blandino-Rosano, M., Perez-Arana, G., Mellado-Gil, J. M., et al.: Anti-proliferative effect of pro-inflammatory cytokines in cultured beta cells is associated with extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway inhibition: protective role of glucagon-like peptide-1. J. Mol. Endocrinol., 2008, 41, 35–44.
- [22] Lindley, S., Dayan, C. M., Bishop, A., et al.: Defective suppressor function in CD4+CD25+ T-cells from patients with type 1 diabetes. Diabetes, 2005, 54, 92–99.
- [23] Wang, X., Zhang, A., Liu, Y., et al.: Anti-idiotypic antibody specific to GAD65 autoantibody prevents type 1 diabetes in the NOD mouse. PLoS One, 2012, 7, e32515.
- [24] Hampe, C. S.: Protective role of anti-idiotypic antibodies in autoimmunity – Lessons for type 1 diabetes. Autoimmunity, 2012, 45, 320–331.
- [25] Wills-Karp, M., Santeliz, J., Karp, C. L.: The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. Nat. Rev. Immunol., 2001, 1, 69–75.
- [26] Curotto de Lafaille, M. A., Lafaille, J. J.: Natural and adaptive foxp3+ regulatory T cells: more of the same or a division of labor? Immunity, 2009, 30, 626–635.
- [27] Bassuny, W. M., Ihara, K., Sasaki, Y., et al.: A functional polymorphism in the promoter/enhancer region of the FOXP3/Scurfin gene associated with type 1 diabetes. Immunogenetics, 2003, 55, 149–156.
- [28] Long, S. A., Cerosaletti, K., Bollyky, P. L., et al.: Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4+CD25+ regulatory T-cells of type 1 diabetic subjects. Diabetes, 2010, 59, 407–415.
- [29] Tiittanen, M., Westerholm-Ormio, M., Verkasalo, M., et al.: Infiltration of forkhead box P3-expressing cells in small intestinal mucosa in coeliac disease but not in type 1 diabetes. Clin. Exp. Immunol., 2008, 152, 498–507.
- [30] Hauben, E., Roncarolo, M. G., Nevo, U., et al.: Beneficial autoimmunity in type 1 diabetes mellitus. Trends Immunol., 2005, 26, 248–253.
- [31] Martin-Orozco, N., Chung, Y., Chang, S. H., et al.: Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells. Eur. J. Immunol., 2009, 39, 216–224.
- [32] Pospisilik, J. A., Martin, J., Doty, T., et al.: Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes, 2003, 52, 741–750.
- [33] Kaas, A., Andersen, M. L., Fredheim, S., et al.: Proinsulin, GLP-1, and glucagon are associated with partial remission in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes, 2012, 13, 51–58.
- [34] Nielsen, L. B., Ploug, K. B., Swift, P., et al.: Co-localisation of the Kir6.2/SUR1 channel complex with glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression

- in human ileal cells and implications for glycaemic control in new onset type 1 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, *156*, 663–671.
- [35] Varga, T., Somogyi, A., Barna, G., *et al.*: Higher serum DPP-4 enzyme activity and decreased lymphocyte CD26 expression in type 1 diabetes. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011, *17*, 925–930.
- [36] Elashoff, M., Matveyenko, A. V., Gier, B., *et al.*: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*, 2011, *141*, 150–156.
- [37] Sevilla, N., Homann, D., von Herrath, M., *et al.*: Virus-induced diabetes in a transgenic model: role of cross-reacting viruses and quantitation of effector T cells needed to cause disease. *J. Virol.*, 2000, *74*, 3284–3292.
- [38] Tracy, S., Drescher, K. M., Chapman, N. M., *et al.*: Toward testing the hypothesis that group B coxsackie viruses (CVB) trigger insulin-dependent diabetes: inoculating nonobese diabetic mice with CVB markedly lowers diabetes incidence. *J. Virol.*, 2002, *76*, 12097–12111.
- [39] Knip, M., Virtanen, S. M., Akerblom, H. K.: Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, *91*, 1506–1513.
- [40] Holmberg, H., Wahlberg, J., Vaarala, O., *et al.*: Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br. J. Nutr.*, 2007, *97*, 111–116.
- [41] Catassi, C., Bonucci, A., Coppa, G. V., *et al.*: Intestinal permeability changes during the first month: effect of natural versus artificial feeding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1995, *21*, 383–386.
- [42] Jong, M. H., Linden, V., Aalberse, R., *et al.*: Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. *Arch. Dis. Child.*, 1998, *79*, 126–130.
- [43] Akerblom, H. K., Virtanen, S. M., Ilonen, J., *et al.*: Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*, 2005, *48*, 829–837.
- [44] Virtanen, S. M., Räsänen, L., Ylönen, K., *et al.*: Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. The Childhood in Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes*, 1993, *42*, 1786–1790.
- [45] Vaarala, O., Knip, M., Paronen, J., *et al.*: Cow's milk formula feeding induces primary immunization to insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes*, 1999, *48*, 1389–1394.
- [46] Harrison, L. C., Honeyman, M. C.: Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*, 1999, *48*, 1501–1507.
- [47] Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G., *et al.*: Timing of Initial Cereal Exposure in Infancy and Risk of Islet Autoimmunity. *JAMA*, 2003, *290*, 1713–1720.
- [48] Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., *et al.*: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001, *358*, 1500–1503.
- [49] Li, X., Liao, L., Yan, X., *et al.*: Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2009, *25*, 411–416.
- [50] Walter, M., Kaupfer, T., Adler, K., *et al.*: No effect of the 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, *33*, 1443–1448.
- [51] Virtanen, S. M., Kenward, M. G., Erkkola, M., *et al.*: Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2006, *49*, 1512–1521.
- [52] Vaarala, O.: The gut immune system and type 1 diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002, *958*, 39–46.
- [53] Clemente-Casares, X., Tsai, S., Huang, C., *et al.*: Antigen-specific therapeutic approaches in type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012, *2*, a007773.
- [54] Ellis, S. L., Moser, E. G., Snell-Bergeon, J. K., *et al.*: Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet. Med.*, 2011, *28*, 1176–1181.
- [55] Kielgast, U., Krarup, T., Holst, J. J., *et al.*: Four weeks of treatment with liraglutide reduces insulin dose without loss of glycaemic control in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes Care*, 2011, *34*, 1463–1468.
- [56] Klatzmann, D., *et al.*: Dose-effect relationship of low-dose IL-2 in type 1 diabetes (DF-IL2). *ClinicalTrials.gov*, Identifier: NCT01353833.

(Zóka András dr.,  
Budapest, Veder u. 10., 1035  
e-mail: zoka.andras@yahoo.com)

Az Orvosi Hetilap 2012, 153, 879. oldalán (22. szám) megjelent OH-Kvízre két helyes megfejtés érkezett.

A beküldők: Dr. Bíró László (Budapest) és Dr. Somogyi Erzsébet (Miskolc).  
A nyerteseknek szívből gratulálunk.

Nyereményüket – egy, az Akadémiai Kiadó webáruházában kedvezményes vásárlásra jogosító kupont – e-mailen küldjük el.