

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Az 1-es típusú diabetes prevenciójának jelenlegi állása

Körner Anna dr.

Összefoglalás

A szerző közleményében az 1-es típusú diabetes megelőzésének kérdéseivel foglalkozik. Statisztikai adatok tükrében vizsgálja meg a prevenció fontosságát. Leírja a magas kockázatú egyének szűrési lehetőségeit (a predikciót) a betegség kialakulásának különböző fázisaiban, és ismerteti azokat a biomarkereket, amelyek segítségével ezek a személyek azonosíthatók. A betegség természetes lefolyásának felelevenítésével összefoglalja azokat a primer, szekunder és terciér prevenciók próbálkozásokat, amelyeket eddigiekben az 1-es típusú diabetes megelőzésére alkalmaztak.

■ **Kulcsszavak:** 1-es típusú diabetes, predikció, biomarkerek, primer, szekunder és terciér prevenció

Update on prevention of type 1 diabetes

Summary: The author is analyzing the problem of prevention in type 1 diabetes. She is highlighting the importance of the issue in the light of statistical data. Describes the possible opportunities for screening of high risk individuals (prediction) and biomarkers, which help the process of identification. Reviewing the natural history of the disease the author is expanding the attempts for primary, secondary and tertiary interventions, which have been applied for the prevention of type 1 diabetes.

■ **Key words:** type 1 diabetes, prediction, biomarkers, primary, secondary and tertiary prevention

DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 (Nº3) 143–150. 2018. július

DOI: 10.24121/dh.2018.10

Rövidítések

APC: antigénprezentáló sejt; **CTLA-4:** cytotoxic T lymphocyte antigen-4; **hsp60:** hő sokkfehérje 60; **IA-2:** tirozinfoszfátáz-szerű protein; **IL-1, -2:** interleukin-1, -2; **MGYT:** Magyar Gyermekorvosok Társasága; **MHC:** fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex); **NOD:** nem-kövér diabeteses (non-obese diabetic); **TCR:** T-sejt-receptor; **Treg:** regulátoros T-sejt

A világon a 15 év alatti, 1-es típusú diabetesben (T1DM) szenvedő gyermekek becsült száma 497 100, és évente kb. 79 100 új esetet regisztrálnak.¹ Az incidencia növekedése napjainkban is folytatódik, évente kb. 3%-kal. Az MGYT-MDT közös Gyermekdiabetes Szekciójának a *Soltész Gyula professzor* által irányított longitudinális felmérése alapján ismert, hogy hazánkban 2011-ben az 1-es típusú diabetes incidenciája már elérte a 20/100 000 gyermeklakos/évet, és az 1-es típusú diabetes napjainkban a gyermekkorban előforduló egyik leggyakoribb krónikus betegséggé vált.² Ezek a tények egyre sürgetőbbé teszik az 1-es típusú diabetes megelőzésének, a prevenciónak a kérdését.

Predikció

Ahhoz, hogy hathatós prevenciók stratégiát dolgozhassunk ki, első lépcsőben azonosítani kell az 1-es típusú diabetes iránt fokozottan veszélyeztetett egyéneket. A rizikószűrésnek a genetikai konstelláció és az autoantitestek azonosításán alapuló megvalósítása^{3,4} hosszú idő óta a diabeteskutatók központi kérdése és a prevenciók próbálkozásainak kritikus eleme.⁵ A predikciónak a prevencióban kettős a szerepe: egyrészt a potenciális prevenciók intervenciók sokkal hatékonyabbak, ha a vizsgálatba bevont személyek magas T1DM-kockázatúak, másrészt, az intervenció

sokkal eredményesebb, ha vagy a prediabetikus fázisban, vagy a betegség korai szakaszában alkalmazzuk. Bár a predikcióra használt eszközök (a genetikai hajlam, autoantitest-pozitivitás kimutatása) az elmúlt időben nem sokat változtak, ismereteink ezeknek az eszközöknek a megfelelő alkalmazásáról jelentősen bővültek. Elmondhatjuk, hogy a genetikai markerek, az autoantitestek és a metabolikus markerek megfelelő kombinációjával napjainkban az esetek jelentős részében már képesek vagyunk a T1DM predikciójára, és így a megfelelő – még nem diabeteses – egyének bevonására a különböző prevenciós vizsgálatokba.

A biomarkerek

Az 1-es típusú diabetes klasszikus biomarkerei a béta-sejt-antigének elleni autoantitestek, mint az inzulin-,⁶ a GAD-,⁷ az IA-2-,⁸ valamint a cink-transzporter-8-ellenes⁹ antitestek. Léteznek autoantitestek más antigének ellen is, de ezek vagy nagyon ritkán jelennek meg, vagy egyelőre még nincsenek megfelelően validálva. Csecsemőket a születéstől nyomon követve igazolták, hogy az autoantitest-pozitivitás már 6 hónapos korban is megjelenhet.^{10,11,12} Ez az ún. szerokonverzió már jelzi a betegség kialakulásának kezdetét, és jelentősen növeli a T1DM kialakulásának kockázatát. Ha két vagy több autoantitest pozitív, a hyperglykaemia kifejlődése elkerülhetetlen. Hat hónapos kornál előbb a szerokonverzió ritkán jelentkezik, leggyakrabban 1 éves kor táján lép fel.^{10,11,12} Hároméves korra a gyermekek elsősorban többsége, akikben a későbbiekben T1DM lép fel, autoantitest-pozitívvá válik. Így a predikció első lépése, hogy a genetikai és egyéb biomarkerekkel kiszűrjük azokat a kisgyerekeket, akikben az autoimmunitás nagy valószínűséggel ki fog alakulni, ezt követően metabolikus markerekkel kövessük a progressziót a hyperglykaemia kialakulása felé.¹³ A T1DM viszonylag alacsony incidenciája miatt a sikeres predikcióhoz nagy populáció szűrésére és hosszú követésre van szükség. Az is kérdés, hogy milyen populációt szűrjünk. Mint tudjuk, a T1DM incidenciája elsősorban a legfiatalabb korosztályban nő. Ezekben a gyermekekben az autoimmun folyamat sokkal agresszívebb, mint az idősebb gyermekekben; a progresszió gyorsabb és a remissziós szak is rövidebb. Biztonsági okokból ugyanakkor

a prevenciós vizsgálatokat inkább az idősebb korosztályban végzik. Így fennáll a lehetősége annak, hogy egy intervenció eredményes lehetne a fiatalabb korosztályban, miközben az idősebbekben nem hatásos, mint az anti-CD3-mal és anti-CD20-szal végzett vizsgálatok.¹⁴

Prevenció

Míg a predikció az elmúlt időszakban rohamléptekkel haladt előre, mérsékelt a fejlődés a prevenció megvalósításában. A nem-kövért diabeteses (non-obese diabetic – NOD) egér az elfogadott állatmodell a humán T1DM-ben. A NOD egér és a humán T1DM között számos hasonlóság van beleértve a genetikai hajlam lokuszait, a környezeti tényezőket és az immundiszregulációt. Mind emberben, mind a NOD egérben a diabetes komplex tényezők (veleszületett immunválasz, autoantitest-termelő B-sejtek és az autoreaktív CD4+ és CD8+ T-sejtek) kaszkádszerű egymásra épülése következtében alakul ki.¹⁵ A NOD egérben napjainkig kb. 500 intervenciós stratégia volt képes a betegséget megelőzni, amelyek emberben ugyanakkor sikertelennek bizonyultak. Komplex okai vannak annak, hogy miközben egy módszer sikeres egy állatmodellben, emberi vonatkozásban nem működik. Ezek közül kiemelendő az a tény, hogy az állat és az ember immunrendszere alapvetően különbözik egymástól. A kudarc legfőbb oka a T1DM heterogenitása; a 2-es típusú diabetesesek (T2DM) 4–17%-ában előforduló felnőttkori látens autoimmun diabetes (LADA) felfedezése, a betegség szokatlan megjelenési formája (a HLA-val mutatott kapcsolat megváltozása és az elhízásjárvány megjelenése), valamint a β -sejt-funkció megőrzése hosszú betegségstadium mellett is.

Ahhoz hogy megtaláljuk a legjobb intervenciós lehetőségeket, meg kell ismernünk a betegség patofiziológiáját. Az 1-es típusú diabetes a genetikai rizikó és a környezeti tényezők interakciójából alakul ki, amely elindítja a β -sejtek autoimmun mechanizmus talaján létrejövő pusztulását. Kimutatták, hogy a T1DM-ben fellépő immundiszreguláció komplex és multifaktoriális folyamat, amit a NOD egerekben végzett vizsgálatok is igazoltak. Kimutatták, hogy először a makrofágok és az antigénprezentáló dendritsejtek lépnek be

a pancreasba. Ezek a sejtek prezentálják a saját antigént és aktiválják a T-sejteket. Ezt követően rövidebb-hosszabb idő után további β -sejt-pusztulás következik be, aminek során több saját antigén képződik, amelyeket a dendritsejtek és a B-sejtek prezentálnak. Ezek a sejtek erősítik a T-sejt-aktivációt, ami további β -sejt-pusztuláshoz és végül a diabetes kialakulásához vezet. Minthogy a β -sejt-pusztulásban a T-sejtek játsszák a központi szerepet, ezért a legtöbb klinikai vizsgálatban olyan anyagokat alkalmaznak, amelyek a T-sejtek működését közvetlen vagy közvetett módon befolyásolják.¹⁶ Problémát jelent ugyanakkor, hogy szinte minden, a humán immunválaszra irányuló vizsgálat a perifériás vér analíziséen alapszik, és nem a β -sejt-pusztulás helyét veszi célba. Ráadásul míg a T1DM-patogenezis effektor és regulátoros komponenseinek fontosságát széleskörűen vizsgálták, az öregedés, a diéta, az immunsejt-metabolizmus, a mikrobiom és az epigenetikai változások hatását az immunválaszra csak az utóbbi időben kezdték figyelembe venni. Egy közelmúltban megjelent összefoglaló munka nyomán a várandósság alatt ható tényezők közül igazolódott az anyai enterovírus-fertőzés és a magas anyai életkor jelentősége a T1DM kialakulásában. Felvetődött, de nem teljesen bizonyított a veleszületett rubeola, a császármetszés, a nagyobb születési súly és a csökkent anyai zöldségbevitel szerepe. A születést követő időszakban igazolták az enterovírus-fertőzés, a csecsemőkori gyors súlygyarapodás és a jelentős stresszhatások jelentőségét. Bizonyításra vár még a gyakori légúti vagy bélrendszeri fertőzés, a kóros mikrobiom, valamint a gabonafélék, tojás és tehéntej korai hozzátáplálásának szerepe az 1-es típusú diabetes kialakulásában.^{17,18,19,20} Ezek a tényezők egyénileg és egymással összefüggésben egyértelműen befolyásolják az immunválaszt, és fontos szerepet játszanak/játszhatnak a T1DM patogenezisében.

Elméletileg három ponton lehetséges a diabetes lefolyásába beleavatkozni:

1. prevenció a diabetes kialakulása előtt,
2. a funkcionáló β -sejtek megőrzése a diagnózist követően,
3. a β -sejtek helyreállítása azokban a betegekben, akik már hosszú ideje szenvednek diabetesben, és akikben maradék inzulintermelés már nem mutatható ki.²¹

Mindhárom intervenció lehetőségére ígéretes próbálkozások történnék. Vannak azonban filozófiai jellegű megfontolások is: a diabetes prognózisa alapvetően különbözik például az ún. gyógyíthatatlan, fatális lefolyású betegségektől. Míg az utóbbiak az esetek elsősorú többségében biztos halálhoz vezetnek, a T1DM – jóllehet a kezelés fárasztó, és az akut, valamint a krónikus szövődmények veszélye nagy – a jelenlegi technológiák mellett nem fenyegeti közvetlenül a beteg életét. Ezért a preventív stratégiák megválasztásakor az előnyöket és hátrányokat gondosan mérlegelni kell.

A primer prevenció vizsgálatok lehetséges alapnyait azok az egyének képezik, akiknek az elsőfokú rokonai között T1DM fordul elő, illetve azok, akik hordozzák a nagy kockázatú géneket, de autoimmun folyamat még nem mutatható ki bennük. A szekunder prevenció azokat célozza meg, akikben már kimutatható az autoimmun folyamat (autoantitestek), de még nem diabetesesek. Ez a csoport tovább osztható közepes és magas rizikójú egyénekre. Az előbbi alcsoportba tartozó személyekben két vagy több autoantigén mutatható ki, de metabolikus eltérésük még nincsen. Náluk 25–50% a valószínűsége annak, hogy az elkövetkező 5 évben kialakuljon a diabetes. A magas kockázatú egyéneknél nemcsak autoantitestek, hanem már a β -sejtek funkciózavara is kimutatható akár az éhomi, akár a glukózterhelés alatti vércukorszint-emelkedés formájában. Ezekben a személyekben nagyobb mint 50% a valószínűsége annak, hogy 5 éven belül fellépjen a diabetes.²²

A prevenció megtervezése egy dilemma elé állítja a kutatókat. Ha a megelőzésre irányuló beavatkozást a betegség kialakulásának korai szakaszában végezzük, a nagyobb β -sejttömeg és a kevésbé agresszív folyamat nagyobb eredménnyel kecsegtet. Ugyanakkor a nagyon korai szakban a predikció még bizonytalan, így csak kis kockázatú beavatkozásoknak van létjogosultságuk. Később, ahogy a betegség progrediál a manifest diabetes felé, a predikció egyre sikeresebb, és már az agresszívebb kezelés is felvállalható. A terciér prevenció a maradék inzulintermelés megőrzésére irányul közvetlenül a diabetes manifestációját követően. A kis mennyiségű endogén inzulinrezerv ugyan nem képes a normoglykaemia fenntartására, de stabilabb anyagcsere-egyensúlyt (kevesebb hypoglykaemia és lassan progrediáló késői szövődmények) biztosít.²³

Primer prevenció

Az exogén antigének és az immunrendszer között a legnagyobb érintkezési felület a tápcsatorna, ezért a táplálkozás mikéntje (mikor és milyen új táplálékokat vezetünk be a csecsemő táplálásában) kiemelt szerepet kapott a T1DM kialakulását elemző vizsgálatokban. Korábbi, mind állatkísérletben, mind a humán medicinában tett megfigyelések arra utaltak, hogy a rövidebb időtartamú szoptatás, illetve a tehéntejes táplálás korai bevezetése növeli a β -sejtek elleni autoimmun folyamat fellépésének kockázatát. Ez adta az alapötletét a Trial to Reduce Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR) randomizált, prospektív, multinacionális vizsgálatnak, amely 2002 és 2007 között 2159 olyan újszülött bevonásával indult, akiknek a családjában legalább 1 T1DM-ben szenvedő családtag volt, és akik a HLA-státuszuk alapján T1DM iránt fokozott kockázattal rendelkeztek. A csecsemőket az elválasztást követően randomszerűen vagy hidrolizált kazeint tartalmazó tápszerrel, vagy hagyományos, 80% intakt tehéntejfehérjét tartalmazó tápszerrel etették.²⁴ A reményt keltő vizsgálat azonban negatív eredménnyel zárult;²⁵ a hidrolizált formula 7 éves korra nem csökkentette a diabeteses autoantitestek kumulatív incidenciáját, és 11,5 éves korra a két csoport között nem volt különbség a T1DM kialakulásában sem (8,4 vs. 7,6%). Hasonló táplálkozási megfontolásokon alapult a „BABYDIET” vizsgálat, amely azt kutatta, hogy a glutén kiegészítettség bevezetése a csecsemő étrendjébe képes-e csökkenteni a szigetsejt elleni autoimmun folyamat kialakulását. 150, 3 hónaposnál fiatalabb olyan gyermeket követtek, akinek a családjában legalább egy T1DM-ben szenvedő beteg volt, és akiben legalább egy diabetesre jellemző HLA-genotípust találtak. A glutén későbbi bevezetése az étrendbe (12 hónapos kor szemben a 6 hónapos korral) azonban nem késleltette a szigetsejt-autoimmunitás kialakulását.²⁶

Számos adat bizonyítja, hogy a gyulladásnak alapvető szerepe van a T1DM kialakulásában, ezért a gyulladáscsökkentő anyagok is előkelő helyet foglalnak el a prevenció vizsgálatokban. A Diabetes Autoimmunity Study of the Young (DAISY) longitudinális obszervációs vizsgálatban omega-3-zsír-sav magasabb bevitele csökkentette

a diabetes-specifikus autoantitestek megjelenését. A 2006–2013 között zajló Nutritional Intervention to Prevent Type 1 Diabetes (NIP) vizsgálat – amely azt kutatta, hogy az omega-3-zsír-sav (dokozahexán-sav)-szupplementáció képes-e megelőzni a szigetsejt-autoimmunitást diabetes iránt magas kockázatú gyermekekben – eredményeit még nem hozták nyilvánosságra. A D-vitamin immunmodulátor szerepének vizsgálata az elmúlt években egyértelműen az érdeklődés homlokterébe került. Számos ígéretes vizsgálati eredményt közöltek a D-vitamin-szupplementáció szerepéről az autoimmunitás megfékezésére.²⁷

Szekunder prevenció

Azokban az egyéneknél, akikben egy vagy több antitest már kimutatható a β -sejt-funkció zavarára nélkül, valamelyest agresszívebb intervenció is megvalósítható annak érdekében, hogy a diabetes kialakulását megakadályozzuk. Ezek közé tartoznak az antigénalapú terápiák. Diabetesben számos jól ismert autoantigén van, amelyek a prevenció vizsgálatokban jól alkalmazhatók. Minthogy mind a kísérleti állatokban, mind emberben az inzulin-ellenes antitest az elsőként megjelenő autoantitest, az inzulin alkalmazása a prevenció vizsgálatokban kézenfekvőnek bizonyult. A Diabetes Prevention Trial Type 1 (DPT-1) vizsgálat azt kutatta, hogy az inzulin adása a T1DM kialakulása előtt képes-e megakadályozni a betegség manifesztációját. Az eredmények azt mutatták, hogy a parenterálisan adagolt inzulin nem volt képes meggátolni a diabetes kialakulását. A primer analízisben az orálisan adott inzulin sem késleltette a diabetes fellépését, de egy utólagos analízis szerint a magasabb alap antiinzulin antitest titerrel rendelkező, orális inzulinterápiában részesülő betegekben a manifesztációs idő kitolódott. Sőt, amikor az antigénexpozíciót leállították, a progresszió felgyorsult, ami arra utal, hogy a kezelés valószínűleg eredményes, amennyiben a terápia folyamatos.^{28,29} Az inzulinterápia hatásosságát intranazálisan adott inzulinnal is vizsgálták egy szekunder prevenció vizsgálatban, de hatástalannak bizonyult.³⁰ A gyulladáscsökkentő szerek hatékonyságát szekunder prevenció vizsgálatokban is tesztelték. A European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT tanulmány) a szabadgyök-fogó nikotinamid hatását

vizsgálta, ám a sikeres állatkísérletek és próba-vizsgálat ellenére a szer nem volt képes a diabetes kialakulását megelőzni.³¹ A hatástalanság oka feltételezések szerint az is lehetett, hogy a nikotinamidot a betegség kialakulásának egy viszonylag késői fázisában alkalmazták.

A frissen diagnosztizált betegekben alkalmazott intervenciók – tercier prevenció

A diabetes manifesztációjakor a β -sejteknek kb. 15–40%-a őrzi meg működőképességét. Ez a maradék inzulintermelés – ahogyan a korábbiakban már említettük – már nem képes a normoglykaemia fenntartására, de stabilabb anyagcserehelyzetet biztosít, amit a remisszió („mézes hetek”) alatti alacsonyabb HbA_{1c} és a kevesebb hypoglykaemiás epizód bizonyít. A mérőföldkő jellegű „Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) vizsgálat azt is bizonyította, hogy a maradék inzulintermelés megőrzése a késői szövődmények fellépését is késlelteti.³² Ez inspirálta a kutatókat számos tercier intervenció stratégia kipróbálására. Ugyanakkor ebben a fázisban már kellően agresszív kezelést kell alkalmazni a diabetes progressziójának feltartóztatására, ami a biztonságosság kérdését is erősen felveti.

Immunmoduláns vizsgálatok

Az immunszuppresszió alkalmazása a további β -sejtpusztulás feltartóztatására a 80-as, 90-es évekre nyúlik vissza. Az elsőként kipróbált szer a ciklosporin volt, amelynek alkalmazása elsősorban a T-sejt-dependens folyamatokban jön szóba. Amellett, hogy nem is minden esetben bizonyult hatásosnak, potenciális nephro- és hepatotoxikus mellékhatása miatt a ciklosporin alkalmazása nem terjedt el a diabetesprevencióban. Egy viszonylag hosszabb szünet után a T-sejt-aktiváció szelektív megcélzása került fókuszba. Ahhoz, hogy a T-sejtek aktiválódjanak, legalább két, az antigénprezentáló sejtekből (APC) kiinduló szignál szükséges: egy interakció az APC-n levő fő hisztokompatibilitási génekompleszhez (MHC) kötődő antigén és a T-sejten levő T-sejt-receptor (TCR) között, valamint egy interakció az APC-ken levő CD80, illetve 86 és a T-sejten levő CD28 között. A kutatók egy olyan monoklonális antitestet alkalmaztak, amely a TCR CD3- ϵ

epitópját célozza meg, és így a TCR és az APC interakcióját követően megváltoztatja a felhasználó („downstream”) jelátvitelt. Ez a megközelítés látványos sikert eredményezett a NOD egérben a remissziós szak meghosszabbításában. Ezt követően két humanizált anti-CD3 monoklonális antitestet, a teplizumabot és az otlizumabot fejlesztettek ki, amelyek rövid távon hatásosnak bizonyultak a β -sejt-funkció megőrzésében. Hosszú távon azonban hatásuk valamelyest csökkent, és mellékhatások (bőrjelenségek, influenzaszerű tünetek, Epstein-Barr-vírus-aktiváció) is jelentkeztek.^{33,34}

Egy másik, mérsékelt hatásosnak bizonyuló molekula, a CTLA-4 immunglobulin a CD80-at és 86-ot kötve meggátolja a T-sejten levő CD28-cal történő interakciót, és ezáltal megakadályozza a ko-stimulációs jelet, amely a T-sejt-aktivációhoz, -proliferációhoz és -túléléshez szükséges. Vizsgálatok tanúsága szerint a CTLA-4-blokád ugyan átmenetileg megváltoztatja a diabetes lefolyását, de nem befolyásolja a betegséget okozó patofiziológiai folyamatot.³⁵

A monoklonális antitestekkel végzett intervenció vizsgálatok mérsékelt sikere a kutatókat a poliklonális antitestek alkalmazásához vezette. A leghatásosabbnak bizonyuló beavatkozásnak egy kombinációs terápia mutatkozott; a frissen diagnosztizált diabeteses betegeket először ciklofoszfammal kezelték, majd granulocita kolónia stimuláló faktort alkalmaztak a perifériás hemopoetikus CD34⁺ őssejtek mobilizálására. Amikor a betegek kiheverték a procedurát, anti-timocita globulinnal és ciklofoszfammal kezelték őket, majd visszaadták nekik a korábban gyűjtött progenitor sejtjeiket. Bár a beavatkozás az anyagcsere szempontjából látványos volt, sok kutatóban feltámadt a kétség az agresszív kezeléssel járó mellékhatások (infúziós reakció, tesztikuláris diszfunkció, opportunista fertőzések) miatt.³⁶ Az interleukin-2 (IL-2) a Treg sejtek fejlődésében központi szerepet játszó citokin. Az IL-2 dózisfüggő hatást fejt ki: alacsony dózisban növeli a Treg-ek számát, míg magas dózisban nem specifikusan aktiválja a T-sejteket és egyéb immunsejteket is. Az IL-2 hatását T1DM-ben egy 1-es fázisú vizsgálatban tesztelték, és a Treg sejtek expanzióját észlelték. Emellett azonban a természetes ölősejtek és az eozinofil sejtek is megsaporodtak, ami a β -sejt-funkció átmeneti csökkenéséhez vezetett.³⁷

Sejtterápia

A korábban ismertetett mellékhatások megkerülésére szóba jön a Treg sejtekkel történő direkt terápia lehetősége. Ezt támasztotta alá a NOD egerekkel végzett vizsgálat, amelyben tisztított és *in vitro* expandált Treg-eket adtak be az állatoknak, és ezzel a remisszió időtartamát meghosszabbították. A humán próbálkozások ebben a vonatkozásban egyelőre még kezdetlegesek.³⁸ A sejterápia egy másik ugyancsak kezdetleges formája a módosított antigénprezentáló sejtek infúziója.³⁹

A B-sejtekre irányuló intervenciók vizsgálatok

Bár az intervenciók kísérletek elsősorban a T-sejtek működésének befolyásolására irányulnak, ismert, hogy a B-sejteknek anti-CD20 monoklonális antitesttel (rituximab) történő kimerítése frissen diagnosztizált diabeteses betegekben segít a β -sejt-funkció megőrzésében. A klinikai vizsgálatok azonban csak átmeneti javulást hoztak, és a krónikus B-sejt-deplíciónak az infekciós betegségek előretörésében játszott potenciális szerepe is megfontolandó.²²

Gyulladáscsökkentő ágensek

Az interleukin-1 (IL-1) tengely ellensúlyozását célzó állatkísérletes vizsgálatok az anti-IL-1 monoklonális antitestet (canakinumab) és az IL-1-receptor-antagonista anakinrát alkalmazták mérsékelt sikerrel.⁴⁰

Antigénalapú terápiák

Az ígéretes állatkísérletes eredmények ellenére a frissen diagnosztizált diabeteses betegekben alkalmazott antigénalapú terápiák: inzulin, glutaminsav-dekarboxiláz és a hősokkfehérje 60 (hsp60) legfeljebb csak részsikereket eredményeztek.⁴¹

Egyéb intervenciók kísérletek

A fentiekben részletezett, a β -sejt-pusztulás feltartóztatására irányuló beavatkozások mellett újfajta megközelítést jelentenek a β -sejt-regenerációra és -neogenezisre irányuló törekvések. Állatkísérletek tanúsága szerint a glukagon-szerű peptid-1

agonisták és a dipeptidilpeptidáz-4-gátlók alkalmazása ígéretesnek mutatkozik. A növekedési faktorok közül az inzulinszerű növekedési faktor-1 és a sziget neogenezis-asszociált peptid hatását vizsgálták. A robbanásszerű technológiai fejlődés (okos inzulinpumpák és folyamatos cukormonitorozás) fényében nem elhanyagolható annak a kérdésnek a vizsgálata, hogy az anyagcserekontroll minőségének jelentős javítása mennyiben képes a β -sejt-funkció megőrzésére.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a fentiekben részletezett prevenciók vizsgálatok egyike sem volt képes a β -sejt-funkció hathatós konzerválására huzamosabb ideig exogén inzulinsupplementáció nélkül. A vizsgálatokból megtanulhattuk és megtapasztalhattuk, hogy az 1-es típusú diabetezt jellemző immunológiai eltérések összetettek, és még nem minden részletében ismertek. A patofiziológiai történések még pontosabb feltárása – reményeink szerint – a jövőben még hathatósabb intervenciók stratégia megvalósításához vezet.

Közlésre érkezett: 2018. március 12.

Közlésre elfogadva: 2018. május 24.

A szerző levelezési címe:

Dr. Körner Anna

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekgyógyászati
Klinika

1083 Budapest, Bókay János u 53–54.

E-mail: korner.anna@med.semmelweis-univ.hu

Irodalom

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 481-497. doi:10.1016/j.ecl.2010.05.011
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033. doi:10.1016/S0140-6736(09)60568-7
3. Knip M, Siljander H: Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 550-557. doi:10.1016/j.autrev.2008.04.008
4. LaGasse JM, Brantley MS, Leech NJ, Rowe RE, Monks S, Palmer JP, et al.; Washington State Diabetes Prediction Study. Successful prospective prediction of type 1 diabetes in schoolchildren through multiple defined autoantibodies: an 8-year follow-up of the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 505-511. doi:10.2337/diacare.25.3.505
5. Erlich HA, Valdes AM, Noble JA: Prediction of type 1 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 1020-1021. doi:10.2337/db12-1593
6. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al.: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222: 1337-1339. doi:10.1126/science.6362005
7. Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, et al.: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347: 151-156. doi:10.1038/347151a0
8. Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, Yoo-Warren H, Oles J, Hicks JM, et al.: Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol* 1994; 152: 3183-3188.
9. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al.: The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17 040-17 045. doi:10.1073/pnas.0705894104
10. Ziegler A-G, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group: Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55: 1937-1943. doi:10.1007/s00125-012-2472-x
11. Parikka V, Nääntö-Salonen K, Saارين M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, et al.: Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012; 55: 1926-1936. doi:10.1007/s00125-012-2523-3
12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ilonen J, Lernmark Å, Hagopian WA, et al.; the TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 2015; 58: 980-987. doi:10.1007/s00125-015-3514-y
13. Bonifacio E: Predicting type 1 diabetes using biomarkers. *Diabetes Care* 2015; 38: 989-996
14. Daifotis AG, Koenig S, Chatenoud L, Herold KC: Anti-CD3 clinical trials in type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol* 2013; 149: 268-278. doi:10.2337/dc15-0101
15. Kachapati K, Adams D, Bednar K, Ridgway WM: The non-obese diabetic (NOD) mouse as a model of human type 1 diabetes. *Methods Mol Biol* 2012; 933: 3-16. doi:10.1007/978-1-62703-068-7_1
16. Roep BO: The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia* 2003; 46: 305-321. doi:10.1007/s00125-003-1089-5
17. Frederiksen BN, Steck AK, Kroehl M, Lamb MM, Wong R, Rewers M, et al.: Evidence of stage- and age-related heterogeneity of non-HLA SNPs and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 417 657. doi:10.1155/2013/417657
18. Stankov K, Benc D, Draskovic D: Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 2013; 132: 1112-1122. doi:10.1542/peds.2013-1652
19. Crume TL, Crandell J, Norris JM, Dabelea D, Fangman MT, Pettitt DJ, et al.: Timing of complementary food introduction and age at diagnosis of type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study (SNAS). *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1258-1260. doi:10.1038/ejcn.2014.159
20. de Goffau MC, Fuentes S, van den Bogert B, Honkanen H, de Vos WM, Welling GW, et al.: Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia* 2014; 57: 1569-1577. doi:10.1007/s00125-014-3274-0
21. Wherrett DK: Trials in Prevention of Type 1 Diabetes: Current and Future. *Can J Diabetes* 2014; 38: 279-284. doi:10.1016/j.cjcd.2014.05.004
22. Wherrett DK, Daneman D: Prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58:1257-1270. doi:10.1016/j.pcl.2011.07.010
23. Skyler JS, Ricordi C: Stopping type 1 diabetes - attempts to prevent or cure type 1 diabetes in man. *Diabetes* 2011; 60: 1-8. doi:10.2337/db10-1114
24. TRIGR Study Group, Akerblom HK, Krischer J, Virtanen SM, Berseth C, Becker D, Dupré J: The Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) study: recruitment, intervention and follow-up. *Diabetologia* 2011; 54: 627-633. doi:10.1007/s00125-010-1964-9
25. Writing Group for the TRIGR Study Group: Effect of hydrolyzed infant formula vs. conventional formula on risk of type 1 diabetes. The TRIGR randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319(1): 38-48. doi:10.1001/jama.2017.19826
26. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S, Winkler C, Bonifacio E, Ziegler A-G: Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET Study. *Diabetes Care* 2014; 37: e194-e195. doi:10.2337/dc14-1208
27. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ: Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013; 5: 3551-3562. doi:10.3390/nu5093551
28. Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J, et al.: Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009; 32: 1603-1607. doi:10.2337/dc13-2359
29. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlig H, Schatz DA, Peakman M, Krischer JP; DPT-1 and TrialNet Study Groups: Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1585-1590. doi:10.2337/dc11-0523
30. Ryhänen SJ, Härkönen T, Siljander H, Nääntö-Salonen K, Simell T, Hyöty H, et al.: Impact of intranasal insulin on insulin antibody affinity and isotypes in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1383-1388. doi:10.2337/dc10-1449
31. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group: Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia* 2003; 46: 339-346. doi:10.1007/s00125-003-1033-8
32. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM: Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; 64: 631-642. doi:10.2337/db14-0930
33. Miller SA, St Onge E: Otelixizumab: a novel agent for the prevention of type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Biol Ther* 2011; 11: 1525-1532. doi:10.1517/14712598.2011.610789

34. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, Jain SM, Wahlen J, Ferry RJ Jr. et al.; Protégé Trial Investigators: Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 6: 378: 487-497. doi:10.1016/S0140-6736(11)60931-8
35. Shieh SJ, Chou FC, Yu PN, Lin WC, Chang DM, Roffler SR, et al.: Transgenic expression of single-chain anti-CTLA-4 Fv on beta cells protects nonobese diabetic mice from autoimmune diabetes. *J Immunol* 2009; 183: 2277-2285. doi:10.4049/jimmunol.0900679
36. Ogawa N, Minamimura K, Kodaka T, Maki T: Short administration of polyclonal anti-T cell antibody (ALS) in NOD mice with extensive insulinitis prevents subsequent development of autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2006; 26: 225-231. doi:10.1016/j.jaut.2006.03.001
37. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, et al.: Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 295-305. doi:10.1016/S2213-8587(13)70113-X
38. Serr I, Weigmann B, Franke RK, Daniel C: Treg vaccination in autoimmune type 1 diabetes. *BioDrugs* 2014; 28: 7-16. doi:10.1007/s40259-013-0060-3
39. Richer MJ, Lavallée DJ, Shanina I, Horwitz MS: Immunomodulation of antigen presenting cells promotes natural regulatory T cells that prevent autoimmune diabetes in NOD mice. *PLoS One*. 2012; 7: e31153. doi:10.1371/journal.pone.0031153
40. Hara N, Alkanani AK, Dinarello CA, Zipris D: Modulation of virus-induced innate immunity and type 1 diabetes by IL-1 blockade. *Innate Immun* 2014; 20: 574-584. doi:10.1177/1753425913502242
41. Nicholas D, Odumosu O, Langridge WH: Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes. *Discov Med* 2011; 11: 293-301.