

Úvod

Diabetes 1. typu (DM1) je autoimunní onemocnění, při kterém dochází k postupné destrukci beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Úbytek beta buněk vede k nedostatečné tvorbě inzulínu následované hyperglykemií a rozvojem diabetu. Předpokládá se, že diabetes se projeví v okamžiku, kdy je autoimunní destrukcí zničena jen část z Langerhansových ostrůvků. Odhaduje se, že je potřeba minimálně 50% ostrůvků, které stačí k udržení glykemie. Nicméně množství závisí na věku, váze i celkovém nastavení metabolismu pacienta a je tudíž velmi individuální. Vedle ostrůvků, které jsou imunitou již zničeny, jsou v danou chvíli další částečně napadené a současně některé úplně nedotčené. Pokud by se podařilo zastavit autoimunní zánět, mohly by být všechny zbývající ostrůvky zachráněny. To by potenciálně vedlo k remisi diabetu. V ideálním případě by kompletní remise umožnila zachování dostatečné tvorby vlastního inzulínu k prevenci hyperglykemie (1).

Existují dobré příklady nemoci, kde se používá biologická léčba k udržení autoimunního procesu pod kontrolou. Patří sem především revmatická onemocnění nebo chronické střevní záněty. Zvláště u revmatických onemocnění se s imunosupresivní léčbou začalo již před mnoha lety. Možnost zastavit autoimunní proces a díky tomu zmírnit bolest, zabránit kloubní destrukci a zachovat pacientovu hybnost je jasným důvodem, proč léčbu zahájit i s rizikem řady nežádoucích účinků a často nutností léčbu kombinovat a léčit dlouhodobě.

V případě diabetu 1. typu se začalo před zhruba 20 lety zkoušet, co by mohlo destrukci Langerhansových ostrůvků a úbytek funkčních beta buněk ovlivnit. V rozsáhlé mezinárodní studii TRIGR se vědci pokusili preventovat vznik DM1 u jedinců s rizikem vzniku diabetu na základě kombinace alel HLA již od narození tím, že podávali dětem, které nemohly být kojeny, místo běžné kojenecké formule s bovinním proteinem naštěpený hydrolyzát. Bohužel se ukázalo, že intervence nepřinesla žádný rozdíl mezi dětmi, které kravské mléko pily, a dětmi, které ne (2). Studie patří do kategorie primární prevence, jejímž cílem je zcela vzniku autoimunního procesu

zabránit. To se zatím bohužel nedaří žádným způsobem docílit.

Na řadu proto přicházejí možnosti sekundární a terciární prevence, tj. zastavení procesu destrukce Langerhansových ostrůvků v okamžiku preklinických fází (3), kdy jsou přítomny autoprotilátky jako markery tohoto procesu (fáze 1 a 2) anebo až v okamžiku, kdy se již diabetes klinicky projevil (fáze 3).

Jak se měří úspěch imunoterapie diabetu 1. typu

Cílem těchto snah je zcela zastavit autoimunní proces a zvrátit úbytek beta buněk, ideálně směrem k jejich regeneraci. V tom případě by prokazatelným efektem bylo, že se diabetes vůbec neprojeví. Nezbytnou podmínkou je ale časný záchyt dětí a dospívajících v riziku rozvoje DM1. V kterékoli fázi diabetu, tedy i po jeho klinické manifestaci, je možné testovat vlastní tvorbu inzulínu pomocí měření C-peptidu. C-peptid je část molekuly proinzulínu, která se odštěpí při sekreci inzulínu, není součástí žádného roztoku inzulínu používaného k léčbě diabetu a jeho měření tedy vyjadřuje skutečnou vlastní tvorbu inzulínu v těle. Hladina C-peptidu reaguje na vývoj glykemie v průběhu dne, proto se testuje nejen C-peptid nalačno, ale především po zátěži standardním množstvím sacharidů v definovaném jídle. Nejčastěji se používá tzv. MMTT (mixed meal tolerance test, zátěžový test smíšenou stravou). Při něm se měří glykemie a C-peptid nalačno a opakovaně po vypití přesně definovaného množství tekuté výživy (4).

Efekt různých forem imunoterapie se nejdříve testuje právě u pacientů, u kterých již došlo ke klinické manifestaci DM1, tedy ve fázi 3. Za úspěch takové léčby se považuje i částečná remise diabetu, kdy si člověk musí aplikovat méně inzulínu v nižším počtu dávek. Efektivita léčby se ve studiích prokazuje vyšší zachovaného C-peptidu a délkou od diagnózy DM1, kdy zůstává pacient tzv. C-peptid pozitivní. Dalším dobrým parametrem je posouzení vztahu tvorby C-peptidu a hladiny glykovaného hemoglobinu nebo celkové denní potřeby inzulínu k zachování dobré kompenzace diabetu.

Do současné doby lze najít celou řadu klinických studií, které testovaly efekt nej-

různějších látek na zastavení autoimunní destrukce Langerhansových ostrůvků. Obecně lze léčbu rozdělit na antigenní, biologickou a podpůrnou.

Antigenní léčba

Antigenní léčba vychází ze stejného principu jako desenzibilizační léčba u alergií, tj. že podání autoantigenů může navodit imunitoleranci a zastavit autoimunní proces. Příkladem je látka GAD-Alum, prezentující autoantigen GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD) 65 v molekule s aluminem (aluminem). Ve studiích Diagnode a Diagnode-2, které probíhaly za účasti pacientů z České republiky, byla do tříselné lymfatické uzliny pod ultrazvukovou kontrolou aplikována látka GAD-Alum. Efekt aplikace na udržení tvorby C-peptidu je ale po 12 měsících léčby zjištěl pouze u vybraných osob s pozitivitou autoprotilátek anti GAD65 a specifickou kombinací HLA alel (DR3-DQ2). U těchto pacientů by opakovaná aplikace mohla přispět k prezervaci beta buněk na delší dobu (5, 6). Výhodou je minimum nežádoucích účinků a dobrá tolerance. V současné době probíhá konfirmační studie Diagnode-3, do které je možné děti s nově zjištěným diabetem zařadit mimo jiné v dětském Diabetologickém centru Pediatrické kliniky FN v Motole (www.diagnode-3.com/cz).

V rámci některých dalších studií byl testován inzulín jako antigen, který má navodit imunitoleranci. Malá dávka inzulínu se podává orálně a nemá vliv na glykemie. Výsledky těchto studií jsou spíše skeptické. Nicméně jistého efektu bylo navozeno u osob s protilátkami proti inzulínu a určitým polymorfismem v inzulínovém genu. V současné době běží ještě studie testující ideální dávku orálně podávaného inzulínu u dětí ve fázi 1, tj. ve stadiu positivity autoprotilátek proti inzulínu s normální tolerancí glukózy (7).

Imunomodulační léčba v sekundární a terciární prevenci

Vzhledem k autoimunní etiologii diabetu 1. typu je použití imunomodulační léčby logické, má však na rozdíl od antigenní léčby již celou řadu nežádoucích účinků. Imunoterapie zahrnuje léčbu ovlivňující regulační T lymfocyty, zmírňující autoimunní zánět a snižující