

Diabetes mellitus 1. typu a autoimunita

D. Vrlíková, M. Mokáň

I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Martinskej FN, Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc.

Súhrn: Diabetes mellitus (DM) 1A predstavuje najvýznamnejšiu podskupinu DM 1. typu. Vzniká na podklade autoimunitnej deštrukcie β -buniek pankreasu. Na vzniku DM 1A sa podieľajú genetické, autoimunitné a environmentálne faktory. Medzi najvýznamnejšie gény, predisponujúce k vývoju tohto ochorenia, patria gény hlavného histokompatibilného systému (MHC). Najpravdepodobnejším spúšťacím stimulom sú vírusové infekcie (najmä Coxsackie vírusy). Skrížená imunitná reakcia medzi mikrobiálnymi determinantmi a vlastnými tkanivami (fenomén molekulového mimikri) vyvolá aktiváciu a následnú proliferáciu T-lymfocytov a spôsobí poškodenie β -buniek pankreasu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 1A – HLA-alely – T-lymfocyty – β -bunky pankreasu

Type 1A diabetes mellitus and autoimmunity

Summary: Type 1A diabetes mellitus presents the most frequent part of type 1 DM. This disease is caused by an autoimmune destruction of pancreatic β -cells. Genetic, autoimmune and environmental factors are responsible for the development of type 1 diabetes. The most important genes that determinate the development of the disease are genes of Major Histocompatibility Complex (MHC). There is evidence that viral infection acts as a triggering event of autoimmune reaction. The immune response to a microbial determinant would cross-react with host tissues and results in an activation and proliferation of T-lymphocytes that cause destruction of pancreatic β -cells.

Key words: type 1A diabetes mellitus – HLA-alleles – T-lymphocytes – pancreatic β -cells

Diabetes mellitus (DM) je skupina metabolických porúch charakterizovaná predovšetkým chronickou hyperglykémiou, ktorá vzniká v dôsledku poruchy sekrécie inzulínu, poruchy účinku inzulínu alebo ich kombináciou. Z biochemického hľadiska zasahuje nielen do metabolizmu sacharidov, ale aj tukov a bielkovín. Z hľadiska klinického spôsobuje vznik mikro- a makrovaskulárnych komplikácií s vývojom orgánovo-špecifických degeneračných procesov [11].

Existuje niekoľko klasifikácií DM, staršie zohľadňujúce najmä potrebu exogénneho inzulínu v liečbe tohto ochorenia – IDDM (diabetes závislý od inzulínu – insulin-dependent diabetes), NIDDM (diabetes nezávislý od inzulínu – non insulin-dependent diabetes) alebo vek, v ktorom sa choroba po prvýkrát objaví – juvenilný, adultný DM. Najnovšia klasifikácia sa zakladá najmä na etiológii a rozlišuje dve hlavné skupiny:

- typ 1 (DM 1), ktorý vzniká primárne následkom deštrukcie β -buniek pankreasu produkujúcich inzulín a
- typ 2 (DM 2), ktorý je podmienený najmä inzulínovou rezistenciou s postupne sa rozvíjajúcou poruchou sekrécie inzulínu [16].

Diabetes prvého typu sa ďalej delí na 2 podtypy, 1A (DM 1A) a 1B (DM 1B). DM 1A vzniká na podklade autoimunitnej deštrukcie β -buniek pankreasu, DM 1B je idiopatický, pretože príčinu deštrukcie buniek tvoriacich inzulín nepoznáme.

DM 1A predstavuje najvýznamnejšiu podskupinu diabetu prvého typu. Je to komplexná, multifaktorová choroba, ktorú zapríčiňuje autoimunitná deštrukcia β -buniek pankreatických ostrovčekov. Vznik DM 1 podmieňujú genetické, autoimunitné a environmentálne faktory [4].

Úloha genetických faktorov v patogenéze ochorenia sa potvrdila najmä rodinnými štúdiami o konkor-

dantnosti vývoja choroby u súrodencov – pre jednovaječné dvojčatá je pravdepodobnosť vývoja choroby u druhého z dvojčiat približne 40 %, u dvojvaječných sa znižuje na 5 % (toto riziko je však asi 25–50krát vyššie ako všeobecné populačné riziko, ktoré je odhadované na 1–2 ‰). Ak má jedno dieťa v rodine diabetes mellitus typu 1, je riziko vzniku ochorenia do 50. roku života u jeho súrodencov približne 1 : 10 [13]. Z hľadiska rodinného výskytu ochorenia je zaujímavý fakt, že genetickú predispozíciu prenášajú na svoje deti viac muži ako ženy. DM 1 bol dlho považovaný za chorobu detského veku, ale súčasné epidemiologické analýzy ukazujú, že incidencia tohto ochorenia u dospelých je porovnateľná [6]. Choroba je veľmi zriedkavá pred 9. mesiacom života a vrcholí medzi 5.–15. rokom. DM 1A je typický najmä pre kaukazoidnú a černošskú populáciu, v ázijských populáciách sa vyskytuje zriedka. Riziko

Tab. 1. Asociácia vybraných ochorení s HLA-alelami, modifikované podľa [13].

Ochorenie	rasa	HLA Falely
Ankylozujúca spondylitída	kaukazoidná	B*27
Coeliakia	kaukazoidná	DQB1*0201
Psoriáza	kaukazoidná	Cw*0602
Asthma bronchiale	kaukazoidná	DRB1*02
Malária	Africká černošská	B*53
Tuberkulóza	Ázijská	DQB1*0503

tohto ochorenia je u obyvateľov vo Fínsku (krajine s najvyšším výskytom na svete) približne 40krát vyššie ako u obyvateľov Číny. Podľa štúdie EURODIAB, zahrňujúcej 44 európskych krajín, ročne pribúdajú 3–4 % pacientov s DM [6].

Genetická determinácia DM 1A je veľmi komplexná, podmieňuje ho viac ako 20 génov, ktoré v súčasnosti poznáme a určite ešte aj značný počet génov, ktoré zatiaľ nepoznáme. Medzi najvýznamnejšie gény predisponujúce k vývoju DM 1A patria gény hlavného histokompatibilného komplexu (Major Histocompatibility Complex – MHC), ktorý sa u človeka označuje skratkou HLA (Human Leukocyte Antigens).

HLA-genetická oblasť sa nachádza na 6. chromozóme v oblasti 6p21.31. Zahŕňa úsek dlhý 3 600 kilobáz (kb), čo predstavuje asi 0,1 % genómu človeka. Odhaduje sa, že okolo 40 % z exprimovaných génov ovplyvňuje procesy imunitnej odpovede [4]. Molekuly HLA a gény, ktoré ich určujú, sa delia do 3 skupín [17]:

- A. HLA-oblasť prvej triedy (HLA-I) – tu patria lokusy HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G. Produkty týchto génov napomáhajú rozpoznávaniu antigénov T-lymfocytmí (najmä CD8⁺);
- B. HLA-oblasť druhej triedy (HLA-II) – patria tu lokusy HLA-DR, -DQ, -DP, -DM a -DO. Ich úlohou je predkladať spracované peptidové fragmenty antigénov pomocným T-lymfocytom (CD 4⁺);
- C. HLA-oblasť tretej triedy (HLA-III) – patria sem gény pre niektoré

zložky klasickej (C2, C4) a alternatívnej dráhy aktivácie komplementu, gény pre niektoré cytokíny (TNF, LT), proteíny teplotného šoku HSP70 a mnohé iné.

Vo vzťahu k DM 1A sa opisujú významné asociácie s HLA-molekulami. Ako prvý bol opísaný menej významný vzťah k molekulám HLA-B8, HLA-B15 a HLA-B18 [9]. V predikcii geneticky podmienenej vnímavosti k vývoju sa neskôr dokázala významnejšia asociácia s HLA-DR3 a HLA-DR4, ktoré kódujú alely HLA-DRB1*0301, resp. HLA-DRB1*04 [16]. Uvedené alely sa vyskytujú u približne 95 % chorých, v bežnej populácii je ich výskyt menší ako 4 % [15]. Ešte významnejšie je DM 1A asociovaný s molekulami HLA-DQ2 a HLA-DQ8, ktoré determinujú alely DQA1*0501 a DQB1*0201, resp. alely DQA1*0301 a DQB1*0302. Predpokladá sa, že predispozičné HLA-molekuly prezentujú patogénne peptidy CD4⁺ T-lymfocytom, čo následne vedie k spusteniu autoimunitných reakcií lymfocytov a vzniku ochorenia.

Okrem týchto, tzv. susceptibilných (predispozičných) génov sa v etiopatogenéze DM 1 uplatňujú aj protektívne gény. Medzi tieto zaraďujeme najmä molekuly HLA-DR2 (kódovaná HLA-DRB1*1501) a HLA-DQ6 (kódovaná DQA1*0102/DQB1*0602). Tieto molekuly sa považujú za faktor rezistencie – u diabetikov sa vyskytuje len v 1 %, kým v zdravej populácii v 20 % [4].

Vplyv na predispozíciu k vzniku diabetu majú okrem susceptibilných a protektívnych génov aj iné, neutrálne HLA-gény. Ukazuje sa, že určitá špecifická kombinácia HLA alel modifikuje pôvodné riziko vnímavosti k chorobe určované základnou predispozičnou alelou – hovoríme o fenoméne epistázy, ktorý spôsobuje, že relatívne riziko sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 10 [4].

Diskutovaným problémom v súčasnosti je skutočnosť, prečo niektoré alely, napr. HLA-DQB1 (DQB1*0303), ktoré sú v určitej populácii protektívne, sú v inej predispozičnými [12]. Takisto zatiaľ nie je jasné, prečo sa protektívne alely ako HLA-DRB1*1501 alebo HLA-DQB1*0602 pomerne často vyskytujú aj u chorých. Jedným z vysvetlení by mohlo byť, že v pôvodnej protektívnej alele dochádza k mutácii. Z uvedeného vyplýva, že molekulová analýza interakcie HLA alel a DM neposkytuje úplný obraz o mechanizme vzniku ochorenia [9].

Hlavnou funkciou HLA molekúl je prezentácia peptidov pochádzajúcich z cudzorodých alebo vlastných antigénov bielkovinovej povahy. Tejto funkcii zodpovedá ich biochemická štruktúra. HLA-molekuly trojdimenzionálnym usporiadaním svojich domén reťazcov α a β vytvárajú akýsi žliabok (groove) schopný do seba prijať peptid. Vzájomná interakcia medzi aminokyselinovými jednotkami HLA-molekuly a nadväzovaného peptidu rozhoduje o pevnosti väzby. Časť aminokyselinových jednotiek prezentovaného peptidu ho upevňuje v žliabku a časť vyčnieva do vonkajšieho priestoru, kde sú k dispozícii pre svoje rozpoznanie antigénovým receptorom T-lymfocytov [2].

Analýza žliabkov molekúl DQ2 a DQ8 asociovaných s DM 1A odhalila odlišnosť väzobného miesta (vrecka) pre 9. pozíciu prezentovaného peptidu od iných DQ molekúl. Pri molekulách DQ2 a DQ8 sa v 57.

Tab. 2. Predispozičné a protektívne HLA-haplotypy pri DM 1A [3].

Vysoké riziko			
DR3	DRB1*0301	DQA1*0501	DQB1*0201
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0302
	DRB1*0402	DQA1*0301	DQB1*0302
	DRB1*0405	DQA1*0301	DQB1*0302
Stredne vysoké riziko			
DR1	DRB1*01	DQA1*0101	DQB1*0501
DR8	DRB1*0801	DQA1*0401	DQB1*0402
DR9	DRB1*0901	DQA1*0301	DQB1*0303
Protektívne			
<i>Vysoká ochrana</i>			
DR2	DRB1*1501	DQA1*0102	DQB1*0602
DR6	DRB1*1401	DQA1*0101	DQB1*0503
DR7	DRB1*0701	DQA1*0201	DQB1*0303
<i>Stredne vysoká ochrana</i>			
DR5	DRB1*1101	DQA1*0501	DQB1*0301
<i>Slabá ochrana</i>			
DR4	DRB1*0401	DQA1*0301	DQB1*0301
	DRB1*0403	DQA1*0301	DQB1*0302
DR7	DRB1*0701	DQA1*0201	DQB1*0201

pozícií ich β -reťazca vyskytuje serín alebo alanín (non-Asp), v ostatných DQ molekulách sa na tejto pozícii nachádza kyselina asparágová (Asp). Až 96 % diabetikov je homozygotných pre non-Asp oproti 19,5 % v bežnej populácii [4]. O tom, či sa peptid naviaže, rozhoduje prevažne aminokyselinová jednotka v 57. pozícii žliabku, ktorá sa nachádza na jeho konci a slúži ako molekulový vrátnik. Ak je v tejto pozícii nenabitá aminokyselinová jednotka, napr. alanín alebo serín, peptid sa do vrecka môže naviazať a jeho ukotvenie je pevné, lebo negatívne nabitá aminokyselinová jednotka peptidu v 9. pozícii vytvára silnú iónovú väzbu s kladne nabitým arginínom (Arg) na 79. pozícii α -reťazca DQ-molekuly. Pevná väzba zároveň predĺži dobu expozície peptidu autoreaktívnym T-lymfocytom s následným rozvojom autoimunitnej odpovede. Ak je však 57. pozícia β -reťazca obsadená kyselinou asparágovou, peptid sa do vrecka nemôže nadviazať pre sterickú zábranu, ktorá sa vytvára pri iónovej interakcii medzi Asp v β -reťazci a Arg v α -reťazci žliabku [4]. Peptidy, ktoré

sa viažu do žliabku DQ8 molekúl, sa už podarilo identifikovať – ide o peptid SHLVEALYLVCGERG pochádzajúci z pozícií 9–23 β -reťazca inzulínu a peptid IARFKMFPEVKEK z dekarboxylázy kyseliny glutámovej (skratky označujú jednopísmenné označenie aminokyselín).

Okrem HLA-génov, ako sa uvádza vyššie, sa na genetickej determinácii podieľajú aj iné gény – nazývané inzulín dependentný diabetes mellitus susceptibilné gény – označované skratkou IDDM a príslušným číslom. Spomínané HLA-gény majú označenie IDDM 1. Skratkou IDDM 2 je označovaný gén pri inzulín (11p15.5), konkrétne úsek génu na jeho 5'-konci. Pre túto oblasť je typický polymorfizmus pozostávajúci z variabilného množstva opakujúcich sa jednotiek (VNTR). Podľa počtu VNTR rozlišujeme dva typy alel – VNTR I sú alely s 26–63 opakujúcimi sa úsekmi, VNTR III obsahujú 140 až 210 opakujúcich sa úsekov. S vývojom DM 1A sa spája homozygotnosť VNTR I, ktorá je často asociovaná s haplotypom HLA-DR4. Alela VNTR III sa naproti tomu považuje

Tab. 3. DM 1A-predispozičné gény [3].

Lokus	Chromozóm
IDDM 1	6p21.31
IDDM 2	11p15.5
IDDM 3?	15q26
IDDM 4?	11q13
IDDM 5	6q25
IDDM 6?	18q21
IDDM 7	2q31-33
IDDM 8	6q27
IDDM 9	3q21
IDDM 10?	10p11-q11
IDDM 11?	14q24.3-14q31
IDDM 12	2q33
IDDM 13	2q34
IDDM 15	6q21
IDDM 17	10q25.1

za ochranný faktor. IDDM 4 (11q13) pravdepodobne determinuje proteín FADD, ktorý je súčasťou proteínových molekúl, ktoré sa zúčastňujú na procesoch apoptózy. IDDM 7 je genetická oblasť na chromozóme 2q31-33 nesúca gén NeuroD, ktorý sa môže podieľať na morfológickom vývoji β -buniek pankreasu. IDDM 12 (2q33) kóduje molekulu CTLA4, ktorá sa zúčastňuje na regulácii aktivácie T-lymfocytov. IDDM 13 (2q34-35) je oblasť, v ktorej sa nachádza NRAMP1 gén, ktorý kóduje proteín zodpovedný za prirodzenú rezistenciu makrofágov na intracelulárne parazitujúce mikroorganizmy [4].

Vznik asi 80 % DM 1A mimo rodín diabetikov a len 40 % u jednovaječných dvojčiat poukazuje na existenciu ďalších významných činiteľov v patogenéze tohto ochorenia, a to faktorov vonkajšieho prostredia, ktoré pôsobia ako tzv. spúšťači stimul. Z faktorov prostredia sa často diskutuje o úlohe predčasného ukončenia kojenia detí a následného kŕmenia detí kravským mliekom. Postavenie proteínov kravského mlieka v indukci DM 1A je však stále nejasné. V sére od diabetických detí sa dokazujú početné protilátky proti

viacerým proteínom kravského mlieka, prečo však vznikajú je nejasné, snáď u geneticky predisponovaných jedincov sa tolerancia na antigény mlieka, na rozdiel od zdravých detí, nevytvára.

Najpravdepodobnejším spúšťačím stimulom sú však vírusové infekcie – najmä Cocksackie vírusy, vírus rubeoly, parotitídy a cytomegalovírus. Presný mechanizmus, akým vírusy zasahujú do vývoja DM, zatiaľ nie je známy, existuje niekoľko teórií. Môže ísť o priame poškodenie β -buniek, o poruchu regulačných mechanizmov kontroly aktivity self-reaktívnych T-lymfocytov. S najväčšou pravdepodobnosťou sa však jedná o fenomén molekulového „mimikri“, ktorého podkladom je zhoda medzi determinantami mikróbného antigénu a autoantigénu (napr. peptid z proteínu P2C Cocksackie vírusu kmeňa B4 má rovnaké zloženie ako peptid pochádzajúci z dekarboxylázy kyseliny glutámovej). Ak vírus obsahuje epitop, ktorý napodobňuje β -bunkový proteín, taká vírusová infekcia môže spustiť autoimunitné reakcie [12]. Pri imunitnej odpovedi na daný mikrób dochádza k aktivácii a následnej proliferácii klonov T-lymfocytov, ktoré na jednej strane zlikvidujú infekčný agens, ale na druhej strane sa súčasne obrátia aj proti vlastným tkanivám. Ďalšou v súčasnosti diskutovanou hypotézou vzniku ochorenia je teória o nadmernej čistote vonkajšieho prostredia, čoho následkom je deficientný vývoj imunitného systému u novorodencov s následnými autoimunitnými reakciami. V literatúre je popisovaných aj niekoľko prípadov pacientov, u ktorých sa objavili ICA protilátky a následne sa rozvinul DM 1A po liečbe interferónom α [6].

V prípade rozvoja diabetes mellitus 1. typu sú autoimunitnou reakciou postihnuté β -bunky Langerhansových ostrovčekov pankreasu produkujúce inzulín. V dobe rozvoja imunitnej reakcie proti β -bunkám

nachádzame v blízkosti ostrovčekov a obmedzene aj v periférnej krvi morfológické a funkčné abnormality subpopulácií buniek imunitného systému. Zásadnú úlohu v procese autoimunitnej deštrukcie β -buniek pankreasu hrá T_H1 subpopulácia pomocných ($CD4^+$) T-lymfocytov, ktorá koordinuje imunitnú odpoveď a prostredníctvom interleukínu-2 a interferónu indukuje a akceleruje deštrukciu β -buniek. T_H2 subpopulácia „súťaží“ s T_H1 subpopuláciou a predstavuje protektívny faktor. Choroba teda vzniká v prostredí poruchy rovnováhy medzi oboma subpopuláciami pomocných T-lymfocytov [5]. Aktivované makrofágy poškodzujú terčové bunky jednak svojím priamym cytotoxickým pôsobením (produkciou a uvoľňovaním intermediárnych produktov kyslíka a dusíka) a jednak nepriamo produkciou cytokínov (najmä TNF), ktoré v β -bunkách indukujú apoptózu. Pri prvotnom poškodení vlastných tkanív dôjde k prezentácii ďalších antigénov, ktoré boli dovtedy skryté a T-lymfocyty ich nerozpoznávali, čo naštartované reakcie ďalej akceleruje. Na rozvoji autoimunitného procesu sa súčasne podieľa aj porucha regulačných mechanizmov, nerovnováha v cytokínovej sieti, ktorá sa mení v prospech proinflamačných (IL-1, IL-2, TNF, IFN- γ) na úkor antiinflamačných faktorov (IL-4, IL-10). Cytotoxické T-lymfocyty ($CD8^+$) sú v procese autoimunitnej deštrukcie efektorovou populáciou buniek a svojimi cytotoxickými mediátormi priamo deštruujú β -bunky pankreasu [5].

V iniciálnej fáze ochorenia pozorujeme periduktálnu a perivaskulárnu infiltráciu prevažne mononukleovými bunkami (periinzulitída), po ktorej nasleduje invazívnejšia inzulitída – histologická štruktúra Langerhansových ostrovčekov sa mení a dostáva tvar typický pre lymfatické uzliny. Na tejto prestavbe tkaniva sa zúčastňuje predovšetkým lymfocytín β (LT β),

ktorý je za fyziologických okolností nevyhnutný pre vývoj charakteristickej štruktúry lymfatických uzlín. Význam bunkovej imunity v patogenéze DM 1A dokazuje aj skutočnosť, že inzulitída sa dá experimentálne preniesť transplantáciou T_H1 -lymfocytov, ale nie sérom od NOD2-myši, ktorá diabetes mellitus závislý od inzulínu spontánne vyvíja [4].

B-lymfocyty, resp. z nich vydiferencované plazmocyt, produkujú protilátky – hlavný marker inzulitídy v periférnej krvi. Interakcia genetickej výbavy a faktorov vonkajšieho prostredia spustí autoimunitnú odpoveď, objavenie sa protilátok v sére pacientov je prvým znakom počínajúcej deštrukcie pankreatických β -buniek [6]. V plazme chorých s DM 1A sa nachádzajú početné protilátky, z ktorých väčšina sa ale na deštrukciu β -buniek nezúčastňuje, aspoň nie v počiatočných fázach choroby, sú len odrazom deštruktívneho procesu. Najrozšírenejšími sú protilátky proti bunkám Langerhansových ostrovčekov (ICA – anti-islet cell antibodies), ktoré reagujú proti membránovým a cytoplazmovým antigénom prítomným nielen v β -bunkách (produkujúcich inzulín), ale aj proti α -bunkám (produkujúcim glukagón) a δ -bunkám (produkujúcim somatostatín).

Najlepšie charakterizované antigény sú dve veľmi príbuzné tyrozínfosfatázy β -buniek – IA-2 α (protilátky sa dajú dokázať približne u 2/3 chorých) a IA-2 β (protilátky u 60 % pacientov). ICA-protilátky sa objavujú v plazme už niekoľko mesiacov až rokov pred samotnými klinickými prejavmi, čo naznačuje možnosť ich využitia v predikcii vývoja ochorenia u prvostupňových príbuzných. Ďalšími protilátkami, ktoré sa vyskytujú u takmer 90 % pacientov, sú protilátky proti inzulínu (IAA) a takisto sú v nízkych titroch prítomné už v asymptomatickej fáze. IAA protilátky obmedzujú terapeutické podávanie inzulínu. Pre DM 1A sú ďalej typické aj protilátky proti GAD

(GADab, dekarboxyláza kyseliny glutámovej, vyskytuje sa vo viacerých orgánoch a najvyššiu aktivitu má v mozgu), ktoré sú v čase diagnózy prítomné u približne 80 % pacientov [4].

Pohľad na postavenie ICA, IAA a GADab vo vývoji DM 1 poskytujú viaceré práce. Dôkladná štúdia sa robila v skupine 491 švédskych detí s čerstvo diagnostikovaným DM 1A a v kontrolnej skupine 415 zdravých detí. Priemerný vek detí bol 9 rokov (0–15), rovnako boli zastúpení chlapci a dievčatá. U diabetických detí boli pozitívne nálezy GADab 70 %, ICA 84 % a IAA 56 %. U zdravých detí pozitívne nálezy boli: GADab 4,1 %, ICA 4,1 % a IAA 2,8 %. Pozitivita GADab u diabetických dievčat bola 75–80 %, u diabetických chlapcov 60–65 % [8]. Vandewalle et al (1995) sledovali výskyt autoprotilátok pacientov s DM 1A v závislosti od veku, v ktorom sa ochorenie prejavilo. Kým pri ochorení v prvej dekáde (0–9 rokov) GADab boli pozitívne u 64 %, v druhej dekáde stúpol počet pozitívnych stanovení na 80 %, v tretej a štvrtej dekáde sa udržiaval na 78 %. Naproti tomu pozitivita ICA bola u pacientov v prvej dekáde 86 %, v druhej 84 %, v tretej a štvrtej klesala na 60 %. V prvej dekáde bola pozitivita IAA 78 %, v druhej 43 %, v tretej a štvrtej 29 % [19].

Krátko po objasnení úlohy protilátok v etiopatogenéze DM 1 sa zistilo, že tieto protilátky sú detegovateľné aj v sére niektorých pacientov s DM 2. typu. Pre túto skupinu bol okrem protilátkovej positivity typický vek viac ako 35 rokov, váhový úbytok. Ďalej bolo dokázané, že u týchto pacientov dochádza oveľa skôr k „zlyhaniu“ liečby perorálnymi antidiabetikami a skôr ako pacienti bez protilátovej positivity (priemerne za 3 roky od začiatku liečby) sa stávajú inzulín-dependentými. Tento typ DM sa označuje LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults), diabetes mellitus typu 1,5 alebo pomaly progredujúci diabetes 1. typu [14].

Diagnostickými kritériami pre LADA teda sú, okrem veku, prítomnosť cirkulujúcich protilátok (tento autoimunitný marker odlišuje LADA od DM 2) a potreba inzulínoterapie po minimálne 6 mesiacoch od diagnózy (čím sa LADA odlišuje od DM 1) [7]. Najrýchlejšie k absolútnej potrebe exogénneho inzulínu dospejú pacienti s pozitívnymi GADab. Asociácia s HLA komplexom a autoimunitné procesy sú u pacientov s LADA rovnaké ako u pacientov s DM 1 [10].

DM 1A je chronická, pomaly progredujúca choroba. Vplyvom rozličných genetických, autoimunitných a environmentálnych faktorov dochádza k deštrukcii β -buniek pankreasu, ktoré takto nedokážu tvoriť inzulín. Preto rozhodujúcim krokom v terapii DM 1A je podávanie exogénneho inzulínu. U väčšiny pacientov sa v priebehu prvých mesiacov liečby vyvinú antiinzulínové protilátky. Tieto však len výnimočne spôsobujú klinické problémy.

Vychádzajúc z autoimunitnej patogenézy DM 1, skúšala sa jeho liečba imunosupresívi s cieľom tmiť prebiehajúci autoimunitný proces. Vzhľadom na nutnosť dlhodobej aplikácie imunosupresívnej liečby bolo problémom jej toxické pôsobenie, navyše jej prerušenie obnovilo progresiu choroby, takže v súčasnosti sa od používania imunosupresív v liečbe DM 1 ustúpilo [20].

Odhalenie rozhodujúcej úlohy lymfotokínu β (LT β) v prestavbe tkaniva Langerhansových ostrovčiek viedlo k myšlienke využiť neutralizáciu tohto cytokínu v terapii. Myšiam NOD sa podávali chimérové molekuly „receptor pre LT β -IgG“ a zistilo sa, že tieto molekuly dokázali zabrániť vzniku diabetu, ba dokonca pri myšiach, ktoré už chorobné prejavy mali, aplikácia komplexu „LT β R-IgG“ (vytváranie chimérových molekúl s použitím IgG sa robí pre predĺženie biologického polčasu preparátu) redukovala ich závažnosť. Výsledky ukázali, že neutralizáciu

LT β možno blokovať vývoj autoimunitných procesov a to dokonca aj vtedy, keď sa s liečbou začalo až po ich spustení [4].

Ako sľubný terapeutický zásah sa zatiaľ javí aj podávanie α -galaktosylceramidu. Táto látka stimuluje NK T-lymfocyty, ktoré začínú vo zvýšenej miere produkovať IL-4, ktorý pomáha vyrovnať nerovnováhu v cytokínovej sieti tlmením nadmernej aktivity T_H1 lymfocytov.

V etiopatogenéze diabetes mellitus 1. typu ostáva stále množstvo nezodpovedaných otázok. Svoje miesto tu nesporne má celá rada genetických, autoimunitných a environmentálnych faktorov. Dôležitými úlohami v najbližších rokoch bude najmä identifikácia všetkých susceptibilných HLA aj non-HLA génov, ktoré sa podieľajú na rozvoji ochorenia a presná identifikácia ich úlohy v patogenéze nielen DM1A, ale aj iných autoimunitných chorôb.

Literatúra

1. Acton RT. The major histocompatibility complex. In: Rich RR (ed). *Clinical Immunology, Principles and Practice*. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Mosby 2001: 6.1–6.13.
2. Buc M. *Klinická imunológia*. Bratislava: Veda 1997.
3. Buc M. *Imunológia*. Bratislava: Veda 2001.
4. Buc M, Shawkatová I. Imunopatogenéza diabetes mellitus 1A. *J Čes Slov pediatra* 2002; 57: 299–305.
5. Černá M, Žďárský E, Anděl M. HLA-systém a diabetes mellitus 1. typu. *J DMEV* 2000; 2: 8–15.
6. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 Diabetes: recent developments. *Brit Med J* 2004; 328: 750–754.
7. Furlan S, Dotta F, Greenbaum CJ et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) making it less latent. *Autoimmunity* 1999; 29: 65–83.
8. Hagopian WA, Sanjevi CB, Kockum I et al. Glutamate decarboxylase, insulin, islet cell autoantibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population – based study of Swedish children. *J Clin Invest* 1995; 95: 1505–1511.

9. Larsen CE, Alper CA. The genetics of HLA-associated disease. *J Curr Opin Immunol* 2004; 5: 660–667.
10. Leslie D, Valeri C. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Voice* 2003; 48: 14–16.
11. Mokáň M. Diabetes mellitus. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M (eds). *Princípy internej medicíny*. Bratislava: SAP 2001: 2152–2182.
12. Mokáň M. Diabetes mellitus. In: Šašinka M, Nyulassy Š, Badalík L (eds). *Vademecum medici*. Martin: Osvera 2003: 959–982.
13. Novák J, Anděl M. Buněčná imunita v patogenezi diabetes mellitus 1. typu. *J DMEV* 2001; 4: 7–11.
14. Palmer JP, Hirsch IB What's in a name: Latent autoimmune diabetes of adults, type 1,5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 536–538.
15. Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Endocrinal Metab Clin North Am*, 2004; 33: 1–16.
16. Robles DT, Eisenbath GS. Diabetes and related autoimmune diseases. In: Rich RR (ed). *Clinical Immunology, Principles and Practice*. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St.Louis, Sydney, Toronto: Mosby 2001: 82.1–82.18.
17. Stites DP, Terr AI. *Základní a klinická imunologie*. Praha: Victoria Publishing 1994.
18. Turský T, Banduchová E. Dekarboxyláza glutamátu – autoantigén pri inzulín-dependentnom diabetes mellitus. *J Bratislav Lek Listy* 1999; 100: 85–88.
19. Vandewalle ChL, Falorni A, Svanholm S et al. High diagnostic sensitivity glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20–40 years. *J Clin Invest* 1996; 98: 2597–2603.
20. Virella G, Goust JM. Organ-specific autoimmune diseases. In: Virella G. (ed). *Medical immunology*. New York, Basel: Marcel Dekker 2001: 341–376.

MUDr. Daniela Vrlíková

www.jfmed.uniba.sk

e-mail: daniela.v@pobox.sk

Doručeno do redakce: 14. 1. 2005

Přijato po recenzi: 20. 4. 2005

www.praktickagyneekologie.cz