

## Az 1-es típusú diabetes mellitus pathogenezeise és prevenciója

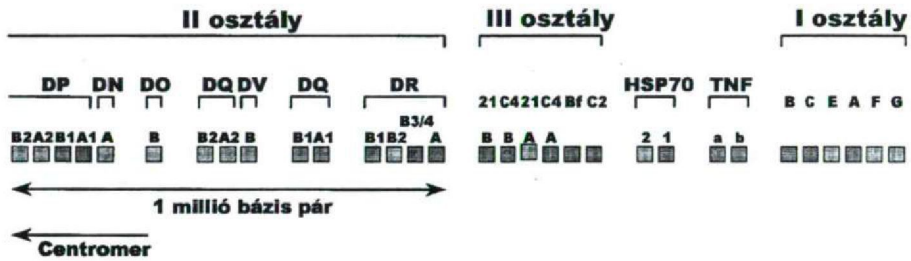
Dr. Madácsy László

Budapest, Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Gyermekklinika

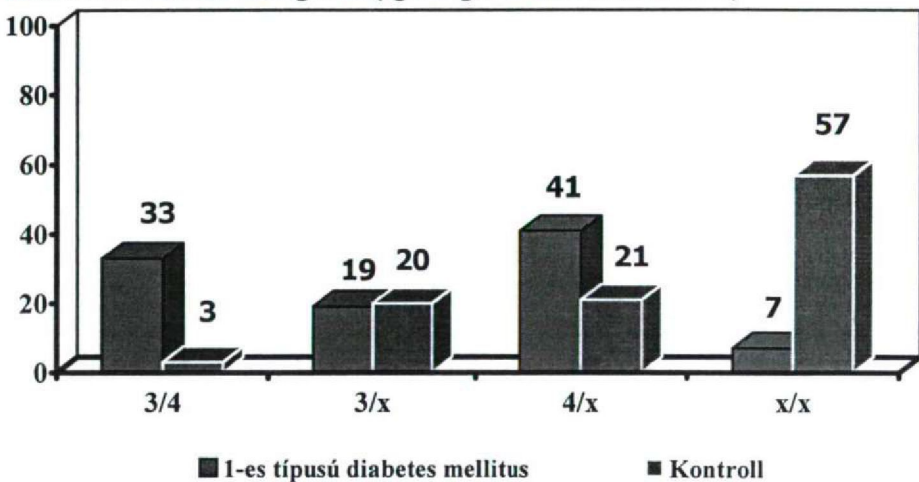
### Az 1-es típusú diabetes mellitus kóreredete és kialakulása

1. Genetikai tényezők. 2. Környezeti tényezők. 3. Humorális immun-markerek.
4. Celluláris immun-mechanizmus.

### A 6-os kromoszóma rövid karjának HLA régiója



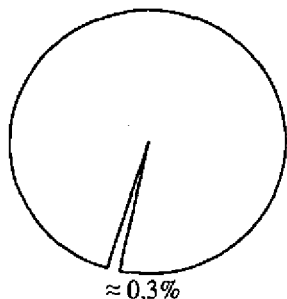
DR genotípus előfordulásának gyakorisága kaukázusi 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél (egészséges kontrollal összevetve)



**1-es típusú diabetes mellitus hajlammal kapcsolatos fontosabb HLA-DQ  
molekulák ("cis" vagy "trans" kóddal)  
(Kaukázusi, néger, japán népességben)**

DR	DQA1	DQB 1	57 pozíció	Heterodimer	Faj
3	0501	0201	non-Asp	cis	kaukázusi
4	0301	0302	non-Asp	cis	kaukázusi
3		0201	non-Asp	trans	kaukázusi
4	0301				
7	0301	0201	non-Asp	cis	néger
9	0301	0201	non-Asp	cis	néger
4	0301	0401	Asp	cis	japán
4	0301			trans	kaukázusi
8		0402	Asp		
9	0301	0303	Asp	cis	japán

**1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek rokonai**



10 új 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg

**1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek hozzátartozóinak rizikója az átlag populációhoz mérten**

Monozigóta ikrek	36%
Testvérek	≈ 7%
HLA-azonos testvérek	10–16%*
Diabetesez apa utódai	6%*
Diabetesez anya utódai	1%*
Szülők	3%*
Átlag populáció	0,7–1,5%

\*Rizikó 25 éves korig. *HLA* = human leukocyte antigen.

**Fontosabb környezeti tényezők**

**1. Vírusok**

a) autoimmun folyamat indukálása útján: rubeola (cong.) 20%-os prevalencia

b) közvetlen szigetsejt destructió útján: mumps- Coxsackie B4- cytomegalo rubeola vírus

**2. Toxinok**

N-nitroso származékok (pl. füstölt birkahús, Izland), magas nitrát tartalmú ivóvíz, rodenticidek

**3. Tehéntej-fehérjék**

**Tehéntej-fehérjék és 1-es típusú diabetes mellitus**

**Történelmi előzmény:**

Az 1960-as és 70-es években Nyugat-Szamoá-szigetek (Óceánia) lakossága nagy számban Új-Zélandra költözött. Az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája a korábbi 0/100000-ről évi 7/100000-re nőtt az átköltözöttekben, feltehetően a tehéntej fogyasztás és elkezdése miatt.

**Állatkísérletes adatok**

Spontán diabetes gyakorisága BB patkányon tehéntej-fehérje (TTF) mentes táplálás mellett 52%-ról 15%-ra csökkent.

Diabetesez állatok (egér és patkány) serumában IgG típusú TTF (elsősorban bovin serum albumin, BSA) ellenes antitestek magas titerben találhatóak.

Ezen antitestek in vitro precipitálják a 69 kDa betasejt-proteint.

**Humán adatok**

Diabetesez gyermekek vérében a betegség kezdetén ugyancsak kimutathatók IgG és IgA típusú TTF ellenes antitestek. (finn és svéd megfigyelések).

Az élet első 3 hónapjában tehéntej tartalmú tápszerrel táplált csecsemők később szignifikánsan nagyobb számban betegednek meg 1-es típusú diabetesben, mint a kizárólag anyatejjel tápláltak. (európai, kanadai és ausztráliai megfigyelések).

## Humorális immun-markerek

### Immun markerek a „praediabeteses” állapotban

ICA (islet cell antibodies) sziget-sejt ellenes antitestek. IgG típus; cytoplazma ellenes egészségesekben, praediabeteses állapotban, újonnan diagnosztizált betegekben (6 hó–3 évig). CF-ICA komplement – fixáló ICA (jobb prognózis?).

### IAA (insulin auto antibodies) inzulin auto-antitestek

Praediabetesben és fiatalos diabétesesekben.

### Anti-GAD (glutamic acid decarboxylase)=anti 64 kDA antigén

„Stiff man” szindrómában, praediabetesben (lassú progresszió jele?).

## Autoantigének 1-es típusú diabétes mellitus esetén

	Újonnan diagnosztizált diabétes mellitus (%)	Rokonok (%)	Átlag populáció (%)
IAAs	40-60	1-3	1
GAD65	60-90	8	1.2
GAD67	10-20	2	2-3
155k/160k RIN sejt membrán antigén	92	25	5
ICA69	21	45	1-6
ICA512	50	ismeretlen	2
52K RIN sejt szekretoros antigén	58	ismeretlen	5
Carboxypeptidáz-H	ismeretlen	25	0
38K	17	ismeretlen	0
37/40K	78		0
GM2-1 antitestek	ismeretlen	67	4
Antisulphatide antitestek	88	ismeretlen	0

## Antitest összehasonlítások

	ICA 1974	IAA 1983	64-kd 1982
Első pulikáció ideje Antigén	Még ismeretlen, valószínűleg több antigént tartalmaz (GAD, GM2-1)	Inzulin	GAD (publikáció: 1990), esetleg egyébek
Vizsgáló módszer	Indirekt immunfluor- escencia	RIA	Immunprecipitáció
Újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabétes mellitusban szenvedők %-ban	~ 80%	~ 60%	~ 80%
Egy antitest pozitív rokonság rizikója	Közepesen magas	Nagyon alacsony	Ismeretlen
Perzisztálás a dignózt követően	Ritka	N/A ↑	Igen

### ICA 512 antitestek

Új szigetsejt antigén: ICA512 (Rabin et al. 1992).

A korábban felismert „protein tyrosin phosphatase” (islet cell antigen 2) azonos az ICA512-vel (Bonaficio et al.).

Újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabetes mellitus esetén 48%-ban található ICA512 antitestek (ELISA módszer). (Rabin et al. 1994.)

### A T-sejt mediált autoimmun folyamat bizonyítékai

1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek csontvelő sejtjeit HLA-azonos testvérbe transzplantálva a diabetes is átadódik.

Egészséges ikertestvérből vagy HLA-azonos testvérből származó pancreas transzplantációja után az 1-es típusú diabetes mellitus kiújul.

T-sejt szinten ható immunszuppressziós terápia (Cyclosporin A) megállítja a béta-sejt működés fokozatos romlását. A szigetsejt-, inzulin- és egyéb autoantitestek megjelenése megelőzi a manifeszt 1-es típusú diabetes mellitus kialakulását.

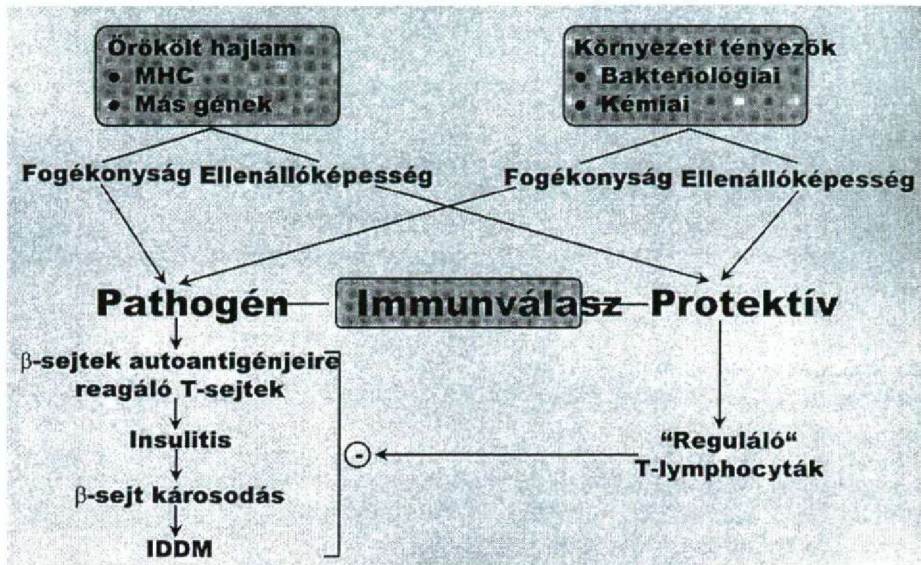
A Langerhans szigeteket lymphocyták és monocyták infiltrálják („insulitis”).

### T-sejt Th1 és Th2 alcsoportjai által termelt cytokinek

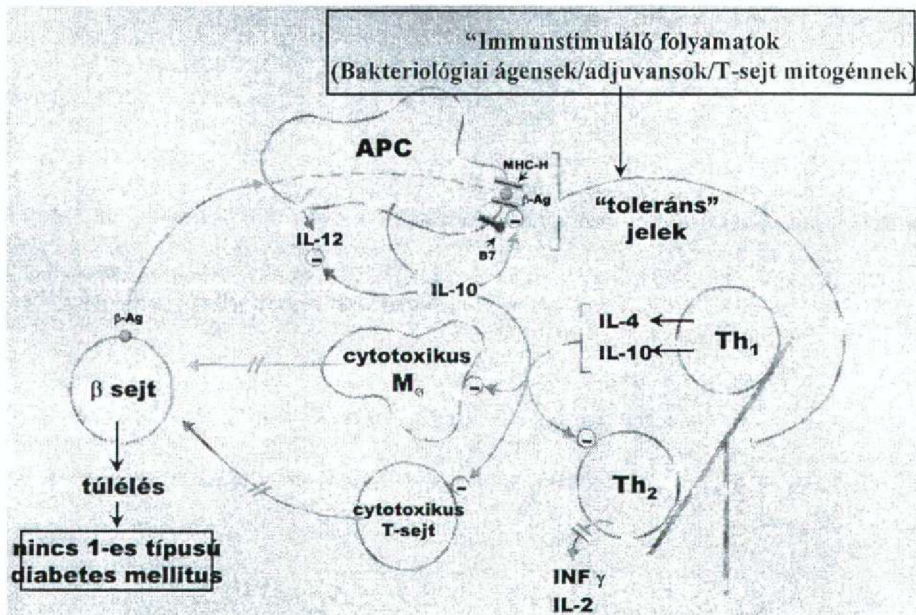
Termelt Cytokin	Sejt alcsoport		Sejt alcsoport	
	Egér	Ember	Egér	Ember
IL-2	+	++	-	-
IFN $\gamma$	++	++	-	-
TNF $\beta$	++	++	-	-
TNF $\alpha$	++	++	+	+
GM-CSF	++	+	+	++
IL-3	++	+	++	++
IL-4	-	-	++	++
IL-5	-	-	++	++
IL-10	-	+	++	++

### Az 1-es típusú diabetes mellitus pathogenezisében szerepet játszó cytokinek

Cytokin hatás vagy termelés (NOD egér/BB patkány)	IL-1	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF $\alpha$ / $\beta$	IFN $\alpha$	IFN $\gamma$
Gátolja az inzulin elválasztást és károsítja a $\beta$ sejtet in vitro	igen	nem	nem	nem	nem	nem	nem	nem
Insulitises elváltozás esetén jelen van	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen	igen
Cytokin-termelés diabetes-hajlamú rágcsálókban	↓	↓	↓	?	?	↓	?	↑
A cytokin kezelés hatása a diabetes incidenciájára	↓ vagy 0	↓↑	↓	?	↓	↓↑	?	↑
A cytokin effektus blokkolásának hatása a diabetes incidenciájára	?	↓	?	↓	?	↑	↓	↓



Autoimmun válasz 1-es típusú diabetes mellitus esetén



## **Az 1-es típusú diabetes prevenciója**

### ***Etikai vonatkozások:***

Pozitív: a prevenció pespektívái (12000 új beteg/év). Negatív: fokozott stressz a gyermekben és családjában.

## **A praediabeteses állapot korai felismerésének lehetőségei**

- a) genetikai markerek vizsgálata
- b) autoantitestek vizsgálata
- c) inzulintermelő kapacitás mérése (Az intravénás glukóz terhelést követő inzulinválasz mérséklődése vagy elmaradása: ha < 1 percentil, akkor aránylag rövid időn belül várható a betegség manifesztálódása.)

## **Az 1-es típusú DM prevenciója**

*Primaer* prevenció alkalmazható a csak genetikai rizikót hordozó egyedeknél, *szekunder* prevenció a genetikai rizikójú és autoantitest pozitív egyedeknél alkalmazható. *Tertier* prevenció az 1-es típusú DM manifesztációját követő kezdeti időszakban kísérhető meg (kimutatható residuális C-peptid elválasztás esetén).

### ***Primaer prevenció lehetőségei***

- a) a csecsemőtáplálás módosítása
- b) orális inzulin terápia
- c) intranasalis inzulin adagolás
- d) interleukin-13 kezelés

### ***Szekunder prevenció lehetőségei***

- a) gyógyszeres immun-szuppresszió
- b) nikotinsavamid kezelés
- c) alacsony dóziszú parenterális inzulin kezelés
- d) intranasalis inzulin adagolás
- e) peptid intervenció (60 kDa molsúlyú hőshock-protein peptid-epitópjának – p277 – adagolása)

### ***Tertier prevenció kísérletek I.***

a) Immunszuppresszió, immunmodulatio. Immun-szuppresszió (cyclosporin, glukokortikoidok, imurán) Gyulladás-gátlók adása (indomethacin, ketotifen). Nemspecifikus immun-modulatio (plazmaferesis, lymphocita transfusio, interferon, levamisol).

b) Génebesztet (nyálmirigy- illetve pankreasz exokrin-sejtek, vagy vékonybél-nyálkahártyasejtek „átprogramozása”).

***Primer prevenció tehéntej-fehérjementes diétával***  
(TRIGR2 Study)

## **Az 1-es típusú diabetes mellitus primer prevenciója tehéntej-fehérje mentes diétával**

### ***Anyag és módszer:***

#### ***Egészséges újszülöttek:***

Akiknek elsőfokú rokonságában 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg van (apa, anya, testvér)

Akiknek HLA identitása hajlamosít diabetesre (DQB1 \*0302 és/vagy DQB1 0201 allél).

### **Módszerek**

Genetikai vizsgálat: PCR-alapú HLA DQB1 tipizálás.

Meghatározott allélek: DQB1\*0302, \*02, \*0301 és \*0602-03.

1-es típusú diabétesssel kapcsolatos autoantitestek:  
 ICA, klasszikus immunfluoreszcencia  
 IAA, mikroradio-immunesszé moniodinált inzulin felhasználásával  
 Pozitívítás feltétele >1.56 RU (99. percentil nem diabéteses egyénekben)  
 GADA és IA-2A, speciális radio-immunesszé.  
 GADA pozitívítás feltétele >5.36 RU és IA-2A pozitívítás >0.43 RU (99. percentil nem diabéteses egyénekben).

#### A vizsgálat célja

Az élet első 6–8 hónapjában alkalmazott tehéntejmentes diétával lehetséges-e a diabétesssel társuló autoantitestek előfordulását csökkenteni 2 éves életkorig.

#### Vizsgálati protokoll

A családokat a terhesség alatt toborozták.

Genetikai vizsgálat a köldökvérből.

Azokat a családokat vonták be az „intervenciós” vizsgálatba, ahol az újszülöttnél HLA-típusa alapján fokozott genetikai veszély állt fenn.

A randomizált, kettős vak vizsgálat során a teszt formula casein hidrolizátum volt, míg a kontroll tehéntej alapú tápszert (bármelyiket a csecsemő akkor kapta, ha nem volt elég anyatej).

A csecsemőt 2 éves korig követték nyomon. Kontroll vizsgálatok: 3, 6, 9, 12, 18 és 23 hónapos korban.

#### A vizsgálatban résztvevők

173 újszülött (diabéteses betegek családjában):

63 diabéteses anya	(36%)
74 diabéteses apa	(43%)
30 diabéteses testvér	(17%)
2 család, ahol az anya és egy testvér diabéteses	(1%)
2 család, ahol az apa és egy testvér diabéteses	(1%)
ind az anya, mind az apa diabéteses	(1%)

Genotípusok:

DQB1*02/0302	43 (25%)
DQB1*0302/x	61 (35%)
DQB1*02/y	69 (40%)

#### A „kiesések” okai

Családi okok	23
A gyermek nem fogadta el a tápszert	6
Szülők nem akarták adni a tápszert	6
Tehéntej allergia	4
Szülők nem egyeztek bele a gyermek szűrésébe	3
Hasmenés vagy székrekedés a tápszertől?	3
Család nem volt elérhető	2
Egyéb okok	3
	<hr/> 50

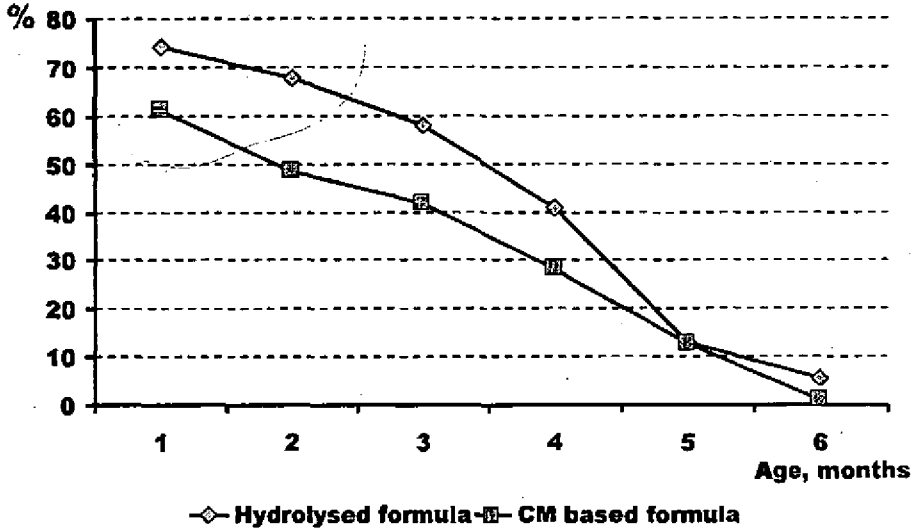
#### Kizárási kritériumok

Születéskor gesztációs idő 36 hétnél kevesebb	20
Köldökvér-minta nem érkezett vizsgálatra	7

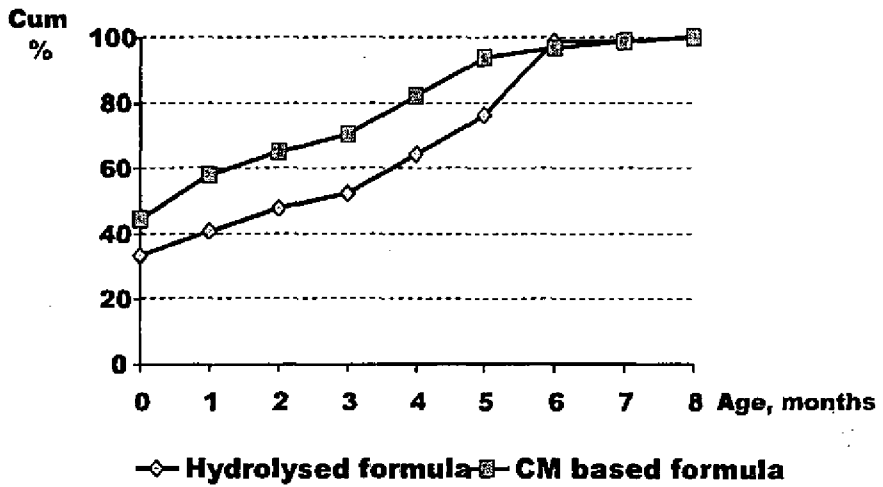


Kórház nem kért vizsgálati kódot	5
Család visszalépett	5
Foetus mortus	4
Ismeretlen ok	3
Az újszülött még a randomizálás előtt hagyományos tápszert kapott	<u>1</u>
	45

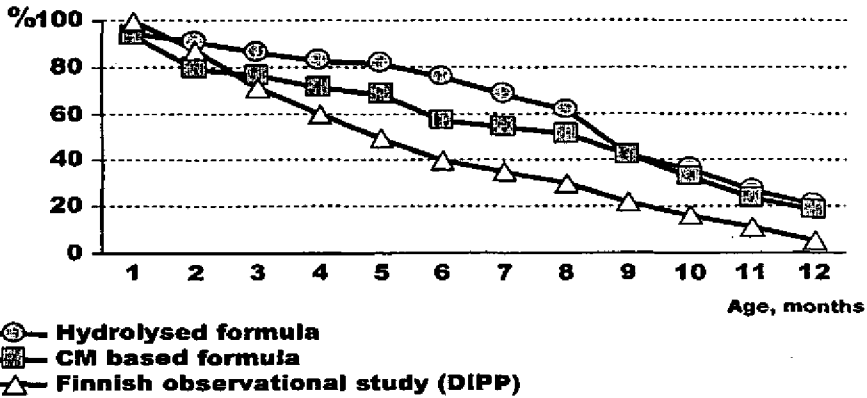
**Kizárólagos szoptatás prevalenciája**



**Életkor a vizsgálati formula bevezetésekor**



### Szojtatás prevalenciája



### ICA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	0/72	1/71	1/67	1/62	2/84 (2,4%) <i>p = 0,06</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/84	2/79	3/78	5/77	7/76	8/89 (9,0%)

### GADA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	0/72	1/71	1/67	0/62	2/84 (2,4%) <i>p = 0,70</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/84	1/79	1/78	3/77	3/76	3/89 (3,4%)

### IAA megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/82	0/75	1/72	3/71	1/67	1/62	3/84 (3,6%) <i>p = 0,14</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	1/84	5/79	6/78	6/77	5/76	8/89 (9,0%)

### IA-2A megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/60	0/56	0/56	0/52	0/50	1/84 (1,2%) <i>p = 0,11</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	0/66	1/62	2/62	4/61	4/58	5/89 (5,6%)

### Legalább 1 autoantitest megjelenése 2 éves korig (n=173)

	Hónapok						Összesen
	3	6	9	12	18	24	
Casein hydrolizátum	0/83	0/75	1/72	3/71	1/67	1/62	3/84 (3,6%) <i>p = 0,06</i>
Tehéntej alapú formula	0/87	1/84	6/79	7/78	6/77	7/76	8/89 (11,2%)

### **Következtetés**

Az 1-es típusú diabétessel szemben genetikailag veszélyeztetett csecsemőknél az élet első 6–8 hónapjában alkalmazott tehéntejmentes diéta megakadályozhatja a béta-sejt ellenes autoimmunfolyamat tüneteinek kialakulását az élet első éveiben.

„A cukorbetegségről tudásunk az utolsó években sokat fejlődött. Bizonyos adatok alapján talán joggal remélhetjük, hogy idővel megtaláljuk a pankreas  $\beta$ -sejtjeinek hatásvédőanyagát, és ezzel elejét vehetjük majd a diabetes kifejlődésének.”

*Hetényi Géza, 1958*