

Imunopatogeneze diabetu mellitu 1. typu – pohled pro klinickou praxi

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je autoimunitní choroba, kdy inzulin produkující β -buňky pankreatu jsou zničeny imunitním systémem. Při vzniku DM1 se uplatňuje genetická predispozice, ale i zevní faktory, které přispívají k prolomení imunologické tolerance. Míra uplatnění jednotlivých faktorů je individuální, což se projevuje klinickou heterogenitou vlastní manifestace diabetu (různý věk při manifestaci, rychlost rozvoje klinických příznaků atd.). U pacientů s DM1 byly popsány různé imunologické odchylky, klíčová role je nicméně stále přisuzována autoreaktivním T lymfocytům. Společným imunologickým rysem DM1 je také produkce autoproti-látek, které sice nemají jasnou patogenetickou roli, jsou ale spolehlivým a brzkým markerem progresu procesu do klinicky zjevného diabetu (nově označovaného jako třetí stadium DM1). Fakt, že včasná diagnóza diabetu je důležitá z hlediska dalšího průběhu choroby (nižší výskyt chronických mikrovaskulárních komplikací atd.), jakož i to, že ve Spojených státech amerických již byla uvedena na trh látka (teplizumab – monoklonální protilátka proti lymfocytárnímu znaku CD3) zpomalující progresi procesu do zmíněného 3. stadia, podporuje snahu o rozvoj celopopulačního screeningu DM1 právě pomocí stanovení s diabetem asocio-vaných autoproti-látek.

Klíčová slova: autoimunita, autoproti-látky, diabetes mellitus 1. typu, screening.

Type 1 diabetes mellitus immunopathogenesis – a view for clinical practice

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disease in which the insulin-producing β -cells of the pancreas are destroyed by the immune system. In the development of DM1, genetic predisposition plays a role, but also external factors contribute to the breaking of immunological tolerance. The importance of these factors is individual, which is reflected in the clinical heterogeneity of the diabetes clinical onset (different age at manifestation, speed of development of clinical symptoms, etc.). In DM1 patients various immunological abnormalities have been described, however, a key role is still attributed to autoreactive T lymphocytes. A common immunological feature of DM1 is also the production of autoantibodies, which, although they do not have a clear pathogenetic role, are a reliable and early marker of the progression of the process to overt diabetes (newly referred to as the third stage of DM1). The fact that the early diagnosis of diabetes is important for the further course of the disease (lower incidence of chronic microvascular complications, etc.), as well as the fact that a drug (teplizumab – a monoclonal antibody against the lymphocyte marker CD3) which slows down the progression of the process to the mentioned 3rd stage has already been launched in the United States of America, supports efforts to introduce population-wide screening for DM1 by examining diabetes-associated autoantibodies.

Key words: autoimmunity, autoantibodies, type 1 diabetes mellitus, screening.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2024;21(5):276-280

<https://doi.org/10.36290/med.2024.036>

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 9. 9. 2024

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

katerina.stechova@fnmotol.cz

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je druhou nejčastější formou diabetu. Častěji (ne ale výlučně) se manifestuje v dětství či mladém věku. Hyperglykemie u DM1 je dána inzulinopenií. Ta vzniká destrukcí β -buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu vlastním imunitním systémem. DM1 tedy patří mezi orgánově specifická autoimunitní onemocnění. Pokles produkce inzulínu není lineární, probíhá spíše v jakýchsi vlnách. Nicméně pokud je zničeno více než 85 % β -buněk, stávající β -buňky již nezvládnou udržet glukózovou homeostázu, diabetes se klinicky manifestuje a jediným řešením je doživotní injekční aplikace inzulínu. Regenerační schopnosti β -buněk nejsou dobré a stav je tak se současnými medicínskými znalostmi a možnostmi nezvratný. Rychlost rozvoje DM1 klesá s věkem. To znamená, že obvykle čím je člověk starší, tím je nástup diabetu pomalejší (1).

Klíčová role v procesu destruktivní inzulitidy je tradičně připisována autoreaktivním T lymfocytům s tzv. převažující polarizací ve směru Th1 (viz dále). Celý proces je ale komplikovaný, vícestupňový, v mnohém ještě nejasný, a určitě není také interindividuálně identický (1, 2).

Imunitní systém se tradičně dělí na složku nespecifickou (komplement, fagocytující buňky apod.), zajišťující „první linii obrany“ a fylogeneticky mladší složku specifickou, která je vybavena tzv. imunologickou pamětí. Do složky specifické imunity patří B lymfocyty mající schopnost po vyžrán v tzv. plazmatické buňky produkovat protilátky (tzv. humorální imunita) a T lymfocyty, které se dělí na pomocné (mají na svém povrchu znak CD4) a cytotoxické (CD8+) lymfocyty (3).

Pomocné T lymfocyty (značené Th, z anglického helper) charakteristické znakem CD4 na svém povrchu rozpoznávají antigeny, které jim ve vazbě s HLA molekulami II. třídy nabízí profesionální antigen prezentující buňky (APC z Antigen Presenting Cells, jejich typickým zástupcem jsou dendritické buňky). Th lymfocyty se dále dělí podle svého specifického hlavního transkripčního faktoru a cytokinového spektra, což podmiňuje jejich odlišné role v imunitních reakcích. Th1 buňky jsou definované produkcí interferonu (IFN)- γ a jejich hlavním transkripčním faktorem je

T-bet. Th1 lymfocyty se účastní imunitních odpovědí na intracelulární patogeny (viry, mykobakterie). Th2 buňky produkují interleukin (IL)-4/IL-5/IL-13 a jejich hlavním transkripčním faktorem je GATA3. Th2 buňky jsou důležité v boji s velkými extracelulárně lokalizovanými patogeny, jako jsou helminti. Dále byly popsány Th17 buňky produkující IL-17/IL-22 s hlavním transkripčním faktorem ROR γ t. Ty se účastní imunitních reakcí na extracelulární patogeny včetně některých bakterií a hub. Dále podskupinou pomáhající B lymfocytům při produkci protilátek jsou tzv. folikulární pomocné T lymfocyty (Tfh). Tfh buňky produkují IL-21 a exprimují Bcl6. Lymfocyty by neměly reagovat vůči tělu vlastním strukturám, pokud jsou tyto struktury v pořádku. Imunologická tolerance je zajišťována již centrálně, a to v thymu. Lymfocyty, které mají tendenci reagovat neadekvátně, jsou zde preventivně eliminovány. Pro případ, že by nepostačovala regulace centrální, jsou v periférii připravené potlačovat neadekvátní imunitní reakce tzv. imunoregulační T lymfocyty (Tregs), které řadíme též k pomocným T lymfocytům a specificky exprimují Foxp3 (3, 4).

Role přirozené imunity při vzniku DM1

Role přirozené imunity byla zprvu ve vztahu ke vzniku DM1 opomíjena. Nicméně její komponenty při vzniku DM1 svoji roli jistě sehrávají, minimálně v časnějších fázích rozvoje DM1. Jednak jsou to výše zmíněné dendritické buňky, které svojí podstatou jsou na pomezí specifické a nespecifické imunity, a které jsou klíčové pro zahájení specifické imunitní odpovědi. Jejich odchylky byly u pacientů s DM1 (i u jiných autoimunitních chorob) zdokumentovány. Jsou to ale i makrofágy, které jsou také schopné iniciovat destrukci β -buněk, ale i se na ní přímo podílet. Neutrofily se též mohou podílet svojí produkcí zánětlivých mediátorů. Role NK buněk (natural killers) u DM1 není zcela jasná, za což částečně může i jejich diverzita, ale i zde existují zprávy o jejich různých abnormalitách u DM1 pacientů (2).

Ve vztahu k patogenetické roli přirozené imunity při vzniku DM1 je důležitá produkce IL-1 a typu I interferonů (IFN; pozn. – do této skupiny patří všechny IFN kromě IFN- γ , ten je jediným zástupcem typu II). IFN- α působí na

β -buňky tak, že ony samy zvyšují prezentaci autoantigenů a stávají se tak více „viditelné“ pro autoreaktivní T lymfocyty a v synergii s IL-1 β přímo přispívá k zániku β -buněk (2).

Význam produkce autoproti látek a stadia diabetu 1. typu

Určitým paradoxem je, že charakteristickým znakem DM1 je produkce autoproti látek. Přitom je výše uvedeno, že klíčová role při vzniku DM1 připadá buněčné imunitě. Role autoproti látek v patogenezi DM1 je dosti nejasná (2). V každém případě je to ale dobře stanovitelný marker upozorňující na přítomnost inzulitidy a na riziko její progresy. Aktuálně mohou být v našich podmínkách rutinně stanoveny autoproti látky namířené proti inzulínu, dále proti IA2 (Islet Tyrosine Phosphatase 2) a proti GAD65 (Glutamic Acid Decarboxylase). Laboratoře již také stále častěji nabízejí stanovení protilátek proti zinkovému transportéru 8 (ZnT8), což je transmembránový protein, který se nachází na membránách sekrečních granulí inzulínu. Vyšetření protilátek i proti ZnT8 samozřejmě autoproti látkovou diagnostiku zpřesňuje. Dále platí, že pozitivita více autoproti látek, a také jejich vyšší titr, značí vyšší riziko.

Poznatky v této oblasti umožnily stanovit stadia rozvoje diabetu 1. typu a pokročit v predikci diabetu (viz dále) (1).

Jako první stadium diabetu mellitu 1. typu se nyní označuje situace, kdy člověk má již pozitivní alespoň 2 s diabetem asociované autoproti látky, jeho glukózová homeostáza je ale ještě naprosto normální. Pětileté riziko klinické manifestace diabetu je v tomto případě asi 44 %. Pokud se již kromě uvedené positivity autoproti látek objeví porucha glukózové homeostázy, ale ještě nejsou splněna diagnostická kritéria diabetu, hovoří se o tzv. 2. stadiu diabetu 1. typu. Pětileté riziko klinické manifestace diabetu, a tedy přechodu do 3. stadia je zde asi 75 %. Medián doby přechodu do 3. stadia je 2 roky. Při klinické manifestaci diabetu (tedy v tomto 3. stadiu) je ale ještě určitá funkční masa β -buněk, která je klinicky významná (diabetes je stabilnější nejen z hlediska hyperglykemií, ale i hypoglykemií), byť nedokáže zcela zajistit glukózovou homeostázu. Čtvrté stadium pak znamená delší

dobu existující diabetes, kdy není už přítomné klinicky významné množství β -buněk. Může přetrvávat pozitivita autoprotilátek, ale může dojít i ke konverzi do séronegativity (1, 2, 5).

Překvapující zjištění přinesla v roce 1989 studie BABYDIAB, která upozornila na to, že pozitivita autoprotilátek se u dětí objevuje velmi brzy během života, a to dokonce někdy i do konce prvního roku života (6).

Před vznikem stadia 1 musí být u genetiky predisponovaného jedince celý proces jedním nebo více spouštěcími impulzy aktivován a obvykle se nejprve objevuje pozitivita jedné autoprotilátky (7). Je zde vztah i ke genetickým markerům, protože u nosičů HLA-DR4 (viz dále) jsou dominantnější protilátky proti inzulinu, které se také obvykle objevují dříve, kdežto u nosičů HLA-DR3 nacházíme spíše protilátky reagující proti GAD (2).

Kromě produkce autoprotilátek má jistě linie B lymfocytů ještě jeden, a to přímý patogenetický podíl na vzniku DM1. B lymfocyty jsou též schopné fungovat jako antigen prezentující buňky a imunitní reakci samy iniciovat. To bude mít patrně zvlášť význam u pacientů, kteří se manifestovali opravdu v útlém věku (< 7 let), protože u nich je v infiltrátech v pankreatických ostrůvcích nalézáno významně vyšší zastoupení B lymfocytů než u starších jedinců (2).

Buněčná imunita a DM1

Autoreaktivní CD4+ i CD8+ lymfocyty jsou do pankreatu atrahovány simultánně, početně ale převažují cytotoxické CD8+ buňky. Co je zajímavé, jsou histopatologické nálezy, které ukazují, že ostrůvky nejsou napadeny rovnoměrně. Při manifestaci se totiž najdou i ostrůvky zcela bez lymfocytární infiltrace.

Výše bylo uvedeno, že typický koncept vzniku DM1 přisuzuje autoreaktivním Th lymfocytům dominantní polarizaci ve směru Th1. To sice není zpochybněno, spíše je ale tento pohled upřesňován a rozšiřován například o roli Th17 lymfocytů či folikulárních pomocných T lymfocytů tak, jak se rozšiřovaly poznatky o lymfocytárních subpopulacích (8).

Také je potřeba poznamenat, že autoreaktivní CD8+ lymfocyty lze nalézt i v periferní krvi kontrol, nejsou ale aktivovány ani atrahovány do pankreatu a u těchto kontrol se nenachází autoreaktivní CD4+ lymfocyty (2).

U těchto jedinců je tedy jistě dobře funkční periferní tolerance (T regulační lymfocyty). U pacientů s DM1 byly popsány odchylky na úrovni Tregs. Zdá se přitom, že problém je v jejich funkční odlišnosti, a ne v jejich počtu (2).

Genetická predispozice ke vzniku DM1

Řada genů, resp. jejich určitých alel, predisponuje ke vzniku DM1. Jednoznačně nejvýznamnější (připisuje se jim až 50 % genetické predispozice ke vzniku DM1) z nich jsou geny pro HLA molekuly II. třídy (Human Leucocyte Antigens alias MHC – Major Histocompatibility Complex). To není nijak překvapivé, protože tyto molekuly jsou zásadní v imunitních reakcích, konkrétně výše zmíněné antigen prezentující buňky předkládají Th lymfocytům antigeny (a samozřejmě i autoantigeny, tedy antigeny tělu vlastní) ve vazbě právě na HLA molekuly II. třídy. Jednotlivé rizikové alely genů pro tyto molekuly i rizikové haplotypy jsou popsány. Nejčastěji jsou u DM1 pacientů nacházeny haplotypy DR3-DQ2 a DR4-DQ8. Problém ale tkívá v tom, že s DM1 rizikové alely jsou v populaci dost běžné a to, že je člověk jejich nositelem ještě vůbec neznamená, že někdy diabetem 1. typu onemocní. Navíc DM1 je polygenní a do hry tedy vstupují další geny a samozřejmě zevní faktory (7).

Bylo dosud identifikováno celkem 143 oblastí lidského genomu asociovaných s vyšší náchylností k DM1. Mezi další s DM1 jasně asociované geny patří geny, jejichž produkty vstupují nějak do imunitních reakcí, ale i geny spojené s produkcí inzulinu nebo třeba přímo i sám inzulinový gen. Druhou nejsilnější asociaci s DM1 po HLA-MHC haplotypech má totiž VNTR (a variable number of tandem repeats) lokalizovaný při (upstream) genu pro proinzulin. Vyšší počet těchto VNTR totiž vede k vyšší expresi proinzulinového genu v thymu, což umožňuje lepší navození centrální tolerance (2).

Pro vědecké účely byl vytvořen skórovací systém pro určení genetického rizika obsahující panel 40 SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Nyní vědci používají již jeho 2. generaci (GRS 2) o 67 SNP (8). GRS2 počítá s interakcemi mezi 18 různými HLA DR-DQ holotypy a v simulovaném novorozeneckém

screeningu byl dvakrát účinnější než HLA genotypizace (9).

Potenciální zevní spouštěče autoimunitního procesu – jak mohou interagovat s imunitním systémem?

Bezesporně nejvíce diskutovaným zevním faktorem se vztahem ke vzniku DM1 jsou viry. Viry obecně mohou mít při vzniku autoimunitního procesu buď roli vlastního spouštěče a/nebo akcelérátoru (10).

Prvním mechanismem, kterým viry mohou přispívat ke vzniku/rozvoji autoimunitního procesu jsou tzv. molekulární mimikry. Tento jev byl popsán v roce 1964. Příkladem vztahujícím se k DM1 je např. podobnost mezi určitým proteinovým úsekem viru coxsackie a úsekem GAD65, což přináší riziko zkřížené imunitní reakce vůči tělu vlastní struktuře.

Dále se může uplatňovat tzv. bystander aktivace, kdy například lokální produkce IL-2 v důsledku virové infekce aktivuje i něco, co není potřeba k likvidaci této infekce.

Třetím mechanismem je tzv. rozšiřování epitopů nebo odkrývání skrytých (kryptických) antigenů v důsledku lokálního zánětlivého procesu.

Čtvrtým je to, že infekce, pokud perzistuje, navozuje polyklonální aktivaci B lymfocytů a aktivaci tzv. Toll like receptorů (to jsou receptory rozpoznávající „části nepřítele“, třeba jeho nukleovou kyselinu), což zase podporuje produkci prozánětlivých mediátorů (cytokinů i chemokinů).

Pátý možný mechanismus spočívá v tom, že viry navozují inzulinovou rezistenci. β -buňky jsou tak nuceny zvýšit svoji aktivitu a stávají se tak pro imunitní systém více viditelné. Zde je důležité podotknout, že roli může sehrávat i individuální „citlivost“ β -buněk (10).

V poslední době se pak logicky nabízí otázka, zda a jak se projevila kovidová pandemie na výskytu DM1 už i vzhledem k faktu, že tento virus napadá i pankreatické buňky. Zprávy nejsou v tomto bodě zcela koncizní, zdá se ale, že důsledkem pandemie nebylo ani tak zvýšení incidence DM1, jako nárůst diabetické ketoacidózy při manifestaci choroby (11).

Další logickou otázkou je, co vznik DM1 a očkování? Zde je nutné odmítnout očkování zklamat, protože například probíhá výzkum

týkající se očkování proti určitým kmenům enterovirů, jejichž infekce je u člověka prokazatelně spojena s vyšším rizikem vzniku DM1, a toto očkování by tedy mohlo být nástrojem pro prevenci vzniku DM1. Též byla po manifestaci DM1 norskými vědeckými testována antivirová terapie s cílem ochránit zbývající β -buňky s pozitivními výsledky (12).

Mezi další velmi diskutované zevní faktory, které by mohly ovlivnit rozvoj destruktivní inzultidy, patří strava, a to zejména v nejmladším věku. Konkrétně se jedná o vliv náhradní kojenecké mléčné výživy (formule), pokud matka nemůže dítě plně kojít a o zavedení lepku do stravy dítěte. Velká studie TRIGR nepotvrdila svoji hypotézu, že bílkoviny kravského mléka v kojeneckých náhradních formulích sehrávají ve vzniku DM1 důležitou (ne-li klíčovou) roli (13). Co se týká lepku, lepek má potenciál zvyšovat ve střevě uvolňování prozánětlivých cytokinů a navozovat změnu ve střevním mikrobiomu. Nicméně ani pro něj, ale ani pro další zkoumané faktory vztahující se k výživě (vitamin D, A, C a E, obsah zinku, selenu ve stravě atd.) není dost vědeckých důkazů, které by ospravedlňovaly změnu stávajících výživových doporučení (7). Platí tedy, že příkrm je třeba začít zavádět u kojených i nekojených dětí nejpozději po ukončení 6. měsíce věku dítěte, ale ne před ukončením 4. měsícem věku. Strava s obsahem lepku by měla být zaváděna do jídelníčku nejpozději do ukončení 7. měsíce věku dítěte, optimálně ještě v době, kdy je dítě zároveň kojeno, což zlepšuje imunologickou adaptaci dětského organismu (14).

Strava, ale například i způsob porodu, ovlivňuje složení střevního mikrobiomu dítěte a složení střevního mikrobiomu má nezpochybnitelný vztah nejen ke vzniku DM1, ale i dalších nemocí. V roce 2008 byla publikována metaanalýza studií zaměřených na souvislost mezi porodem císařským řezem a vyšším rizikem vzniku DM1 u dítěte v jeho pozdějším životě. Autoři této metaanalýzy vyčíslili nárůst tohoto rizika o 20 % (15). Situace, kdy dítě nepřichází během porodu do kontaktu s mikroflórou v mateřských porodních ces-

tách, následně logicky ovlivňuje složení jeho střevního mikrobiomu. Střevní mikrobiom má důležitý vliv na nastavení a ladění imunitního systému člověka, a toto může být jedním z vysvětlení, proč porod císařským řezem přináší určité zvýšení rizika vzniku DM1. Opět ale není dost dat k tomu, aby bylo například doporučeno nějaké celoplošné podávání určitých probiotik jako prevence vzniku DM1 nebo byla doporučována nějaká jiná opatření. Stejně tak jistě nebude nikdo zpochybňovat přínosy porodu sekci, je-li pro něj lékařská indikace, která mnohonásobně vyvažuje negativa zákroku (2, 7).

Různorodost patogeneze DM1 na molekulární úrovni se snaží dokumentovat koncept tzv. endotypů DM1, který řadí k sobě pacienty podle přítomnosti podobných znaků. Ještě dále jde v tomto bodě tzv. paleťový model, který vytváří klustery podle intenzity daného znaku na jeho škále exprese (14). Přesná charakterizace pacientů má význam z hlediska personalizované medicíny, protože je zcela zřejmé, že jeden univerzální způsob prevence DM1 neexistuje (16). To je zatím ale stále více výzkumná než praktická aktivita. Je tedy ale nějaký praktický posun?

Co lze nyní prakticky nabídnout

Zásadní změna v posledních letech nastala v tom, že vyhledávání jedinců zvýšeně ohrožených vznikem DM1 se přesouvá z výhradně preselektované populace (prvostupňový příbuzní již manifestovaných pacientů) na neselektovanou obecnou populaci. To je důležité, protože až 90 % nově manifestovaných pacientů nemá žádného blízkého příbuzného s touto chorobou. Prvním takovým počinem byla studie Fr1da, která začala v roce 2015, kdy bylo v Bavorsku otestováno praktickými pediatry v rámci běžné návštěvy téměř 100 tisíc předškoláků (ve věku 2–5 let) na výskyt s diabetem asociovaných autoprotilátek. Prevalence výskytu autoprotilátek byla v tomto souboru 0,31 % (17). Rodinám dětí s potvrzenou mnohočetnou protilátkovou pozitivitou byla nabídnuta možnost účastnit se programu, který ob-

sahoval detailnější informování o diabetu, metabolický staging a pravidelné sledování dítěte, jakož i hodnocení psychického stresu spojeného s vlastní diagnózou. Tento přístup umožnil včasnou diagnózu diabetu. Vynaložené finanční náklady na vlastní screening nebyly nijak extrémní, což ukazuje na odůvodněnost zabývat se v populacích srovnatelných s bavorskou podobným screeningovým programem. Výsledky Fr1da study totiž potvrdily, že pacienti opravdu profitují z časně diagnózy nemoci (18, 19). Navíc, sice zatím jen v USA, je k dispozici pro osoby starší 8 let léčba cílená na progresi diabetu do stadia 3. Schválení teplizumabu (monoklonální protilátka proti znaku CD3 lymfocytů, komerční název preparátu TZIELD) FDA v listopadu 2022 v indikaci prevence progresu diabetu do stadia jeho klinické manifestace bylo zcela průlomové. Pozn. CD3 znak (CD z Cluster Designation) patří k základním lymfocytárním znakům a tato CD3 molekula je asociována s T buněčným receptorem. Teplizumab se podává ve formě pomalé i. v. infuze denně po dobu 14 dnů a bylo po této jedné kúře imunoterapie dokumentováno zpomalení progresu diabetu o více než 2 roky. Důležité samozřejmě je, že tato léčba cílí především na autoreaktivní lymfocyty (detaily by byly již nad zamýšlený rámec článku) a nekompromituje nějak dlouhodobě antiinfekční obranyschopnost pacienta (20).

V České republice byl v roce 2023 zahájen v Motole podobný projekt cílený na populační screening diabetu 1. typu s názvem *beta* – Bez diabetu 1. typu. Screening autoprotilátkové positivity u dětí ve věku 2–18 let je koordinován z Centra dětského diabetu Pediatrické kliniky jako součást evropského iniciativy EDENT1FI. Jeho cílem je časná diagnostika, eliminace diabetické ketoacidózy a účinná prevence diabetu 1. typu (pozitivní jedinci budou mít možnost zařazení do probíhajících klinických studií) (21). Mnoho toho tedy ještě nevíme, ale jistý významný posun od laboratorní teorie do klinické praxe zde přeci jenom je.

LITERATURA

1. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Per-

spective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-23.

2. Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, et al. The immuno-

logy of type 1 diabetes. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(6):435-51.

3. Yatim KM, Lakkis FG. A brief journey through the immune

system. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7):1274-81.

4. Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8011. Published 2020 Oct 28. doi:10.3390/ijms21218011.

5. Thompson PJ, Pipella J, Rutter GA et al. Islet autoimmunity in human type 1 diabetes: initiation and progression from the perspective of the beta cell. Diabetologia. 2023;66(11):1971-82.

6. Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, et al. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. Diabetologia. 1993;36(5):402-8.

7. Ziegler AG. The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start? Diabetologia. 2023;66(7):1169-78.

8. Arif S, Moore F, Marks K, et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death. Diabetes. 2011;60(8):2112-19.

9. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. Diabetes Care. 2019;42(2):200-7.

10. Lemos JRN, Hirani K, von Herrath M. Immunological and virological triggers of type 1 diabetes: insights and implications. Front Immunol. 2024;14:1326711. Published 2024 Jan 4. doi:10.3389/fimmu.2023.1326711.

11. Kashfi K, Anbardar N, Asadiipooya A, et al. Type 1 Diabetes and COVID-19: A Literature Review and Possible Management. Int J Endocrinol Metab. 2023;21(4):e139768. Published 2023 Oct 23. doi:10.5812/ijem-139768.

12. Krogvold L, Mynarek IM, Ponzi E, et al. Pleconaril and ribavirin in new-onset type 1 diabetes: a phase 2 randomized trial. Nat Med. 2023;29(11):2902-08.

13. Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, et al. 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.

14. Pracovní skupina Ministerstva zdravotnictví pro výživu dětí Doporučení k zavádění komplementární výživy (příkrmu) u kojenců. [2024-08-01] Available from: <https://mzd.gov.cz/doporu-ceni-k-zavadeni-komplementarni-vyzivy-prikrmu-kojencu/>.

15. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is

associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. Diabetologia. 2008;51:726-735.

16. Battaglia M, Ahmed S, Anderson MS, et al. Introducing the Endotype Concept to Address the Challenge of Disease Heterogeneity in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):5-12.

17. Mameli C, Triolo TM, Chiarelli F, et al. Lessons and gaps in the prediction and prevention of type 1 diabetes. Pharmacol Res. 2023;193:106792. doi:10.1016/j.phrs.2023.106792.

18. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. JAMA. 2020;323(4):339-51.

19. Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, et al. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. Diabetes Care. 2022;45(4):837-44.

20. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. Diabetes Care. 2023;46(10):1848-56.

21. Projekt Betty. [2024-08-01] Available from: <https://projektbetty.cz/>.