

Czas na prewencję cukrzycy typu 1 w praktyce klinicznej

Justin M. Gregory, MD, Jessica S. Lilley, MD, Amanda A. Misfeldt, PhD, Daniela L. Buscariollo, BS, William E. Russell, MD, Daniel J. Moore, MD, PhD

W skrócie

Obecnie na skalę światową prowadzonych jest wiele badań, których celem jest prewencja oraz wyleczenie cukrzycy typu 1. Badania te prowadzone są przez wyspecjalizowane zespoły naukowców, a rekrutacja do badań możliwa jest dla osób ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1, które inaczej nie miałyby szansy uzyskania konsultacji specjalistów. Lekarze praktykujący mają szansę, w ramach swojej opieki podstawowej, rekrutować osoby do prewencji i leczenia cukrzycy typu 1. Ten artykuł podsumowuje patogenezę cukrzycy typu 1, omawia czynniki zwiększające ryzyko jej wystąpienia, interwencje kliniczne w leczeniu choroby, a także rolę lekarzy pierwszego kontaktu w jej zapobieganiu.

Szacuje się, że w Ameryce na cukrzycę typu 1 choruje od 1,2 do 2,4 miliona osób.¹ Większość zachoruje na cukrzycę typu 1 w dzieciństwie.^{2,3} Wczesny początek choroby stwarza z jednej strony problemy, z którymi muszą zetknąć się rodzice, starający się zapewnić dziecku niezależność, z drugiej strony ryzyko rozwoju powikłań cukrzycy w ciągu życia. Ostatnie badania podkreśliły znaczenie i narastającą częstość cukrzycy typu 2 wśród dzieci, chociaż to cukrzyca typu 1 jest najczęstszym rozpoznaniem, z jakim stykają się pediatrzy lub endokrynolodzy dziecięcy.^{1,2,6,7}

Zaskakujące jest to, że narasta również zapadalność na cukrzycę typu 1.⁸⁻¹⁰ Dwa duże międzynarodowe badania, obejmujące 4 dekady, wskazują na ogólnosiwiatowy 2,8-3% roczny wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1.^{11,12}

Rośnie zatem potrzeba wprowadzenia skutecznej prewencji i stworzenia możliwości leczenia cukrzycy typu 1, mimo faktu, że nie znamy przyczyn jej narastającej epidemii. Obecnie aktywności badawczej w tym zakresie poświęconych jest wiele inicjatyw, w tym m.in. Type 1 Diabetes TrialNet (TrialNet; www.diabetestrialnet.org) i Immune Tolerance Network (www.immunetolerance.org). W artykule dokonano podsumowania wiedzy o patogenezie i prewencji cukrzycy typu 1, a także przedstawiono możliwości udziału lekarzy opieki podstawowej w ini-

cyjatywach badawczych prewencji cukrzycy typu 1.

Patogeneza cukrzycy typu 1

W celu zrozumienia wielu działań podejmowanych w prewencji cukrzycy typu 1 niezbędne jest zapoznanie się z jej patogenezą. Cukrzyca typu 1 jest po pierwsze, i co najważniejsze, chorobą o charakterze autoimmunologicznym. Spotykana jest w rodzinach, w których często występują choroby autoimmunologiczne, a osoby, u których rozpoznano cukrzycę typu 1, cechuje zwiększone ryzyko rozwoju innych schorzeń tego typu (tab. 1). Predyspozycja do rozwoju cukrzycy typu 1 występuje już od momentu urodzenia z powodu dziedziczenia predysponujących genów, spośród których wiele nie zostało zidentyfikowanych.¹³ Chociaż większość osób, u których właśnie rozpoznano cukrzycę typu 1, nie ma wyraźnego wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby, to dzieci niedotknięte tym schorzeniem, których rodzice lub rodzeństwo chorują na cukrzycę typu 1, charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zachorowania na nią w porównaniu z populacją ogólną (tab. 2). Ujawnienie się cukrzycy na skutek obecności predysponujących czynników genetycznych wymaga dodatkowych zdarzeń, co najbardziej widoczne jest na przykładzie braku pełnej zgodności wystąpienia choroby u bliźniąt jednojajowych.

W rozwoju cukrzycy typu 1, u osób predysponowanych do niej genetycznie, ważną rolę odgrywają czynniki środowiskowe.^{8,15} Nie określono pojedynczego czynnika sprzyjającego zachorowaniu, a badania epidemiologiczne wskazują na możliwość występowania wielu takich czynników. Do najbardziej znanych zalicza się zakażenia wirusami Coxsackie, grypy B, opryszczki pospolitej i ludzkim wirusem herpes typu 6, a także czynniki dietetyczne, takie jak ekspozycja na mleko krowie. W badaniu obejmującym 28 dzieci w wieku 3-14 lat ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 przeciwciała w klasie IgG przeciwko wirusowi Coxsackie B stwierdzono u 39%, w porównaniu z 5,5% w dobranej pod względem wieku grupie kontrolnej 290 dzieci.¹⁶

Te czynniki mogą się przyczynić bezpośrednio do aktywacji układu immunologicznego przeciwko krzyżowo reagującym antygenom obecnym w obrębie wysp trzustkowych^{17,18} lub nieswoiście pobudzać wydzielanie prozapalnych cytokin uszkadzających komórki wysp trzustkowych. Identyfikacja tych czynników, a także ich oddziaływań, jest częścią prowadzonego badania Environmental Determinants of Diabetes in the Young (<http://teddy.epi.usf.edu>).

Chociaż przebieg aktywowania limfocytów reaktywnych wobec wysp trzustkowych jest nieznany, sądzi się, że w uszkodzeniu komórek wysp trzustkowych pośredniczą limfocyty T.¹⁹ We wczesnym okresie to uszkodzenie jest nieme klinicznie i dlatego przebiega niezauważalnie dla rodziców i lekarzy. W miarę procesu uszkodzenia ubytek komórek β wysp trzustki powoduje zmniejszone wydzielanie insuliny pod wpływem bodźca pokarmowego, co stwierdzano przed rozwojem jawnej hiperglikemii. Powyższa zmiana w dynamice wydzielania insuliny jest silnym predyktorem rozwoju cukrzycy w przyszłości i oznacza znaczące uszkodzenie wysp trzustkowych.^{20,21}

Ostatecznie proces postępuje do etapu, w którym hiperglikemia jest zjawiskiem stałym i występują objawy kliniczne cukrzycy. Rozpoznanie cukrzycy jest uzasadnione wtedy, gdy w dwóch niezależnych oznaczeniach stężenie glukozy na czczo przekracza 126 mg/dl lub po posiłku przekracza 200 mg/dl.²²

Przewidywanie wystąpienia cukrzycy typu 1

Cukrzyca typu 1 przebiega począwszy od genetycznie uwarunkowanego ryzyka, przez aktywację układu immunologicznego, uszkodzenie komórek β wysp trzustkowych, upośledzenie wydzielania insuliny, nietolerancję glukozy i ostatecznie pełnoobjawową cukrzycę. Chociaż lekarze praktykujący najlepiej znają objawy kliniczne pełnoobjawowej cukrzycy, świadczące o zaawansowanym procesie choroby, to identyfikacja osób z grupy zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 1 stwarza obecnie najlepszą szansę jej prewencji, zanim dojdzie do istotnego uszkodzenia wysp trzustkowych. W momencie klinicznego ujawnienia się cukrzycy typu 1 masa komórek β trzustki jest zmniejszona przy jednoczesnej nieprawidłowej aktywacji układu immunologicznego. W celu wyleczenia cukrzycy należy uwzględnić oba powyższe elementy. W przypadku możliwości wczesnego wykrycia procesu autoimmunologicznego można liczyć na zahamowanie procesu chorobowego przy zachowaniu wystarczającej liczby komórek wysp trzustkowych do zapewnienia normoglikemii przez resztę życia pacjenta. Badania wskazują, że wystąpienie hiperglikemii poprzedza 50-90% utratę komórek β .²³

Bardzo intensywnie badane są modele pozwalające przewidzieć moment, w którym u osoby narażonej na zwiększone ryzyko rozwinię się cukrzyca. W chwili obecnej tę sytuację najlepiej przewiduje model oparty na wykrywaniu przeciwciał, określeniu nieprawidłowego wydzielania insuliny i stwierdzeniu nietolerancji glukozy, która jeszcze nie spełnia kryterium rozpoznania cukrzycy. Te osoby charakteryzuje >50% ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 5 lat i jest bardzo prawdopodobne, że u 100% z nich ostatecznie rozwinię się cukrzyca.²⁴ Identyfikacja osób na tym etapie choroby jest i tak już stosunkowo późna i nie wiadomo, czy profilaktyka cukrzycy na tym etapie będzie skuteczniejsza niż odwrócenie biegu cukrzycy w momencie jej klinicznego ujawnienia.²⁵

Chociaż kryterium nieprawidłowej tolerancji glukozy charakteryzuje się dużą siłą predykcyjną, jego użyteczność w prewencji cukrzycy typu 1 jest ograniczona, gdyż

Schorzenie	Zapadalność chorych na cukrzycę typu 1 (%)	Zapadalność w populacji ogólnej (%)
Niedoczynność tarczycy	28	<1 jawna; do 5 subkliniczna
Celiakia	4-9	1
Choroba Addisona	<0,5	0,005

Stopień pokrewieństwa	Ryzyko	Pozycja piśmiennictwa
Rodzeństwo	1:10-1:30	76, 77
Bliźniak jednojajowy	1:1,5-1:3	78-80
Bliźniak dwujajowy	1:13	78
Rodzice	1:34	76
Dziecko	1:20	76, 77
Bez pokrewieństwa (populacja ogólna)	1:200-1:625	7, 77, 78

na tym etapie już nastąpiło istotne uszkodzenie wysp trzustkowych. W związku z tym poszukiwane są modele, które posługują się pomiarami zaburzeń na wczesniejszym etapie choroby. Najbardziej rozpowszechniony model posługuje się oznaczeniem w surowicy autoprzeciwciał przeciwko komórkom β . Te przeciwciała są markerami procesów autoimmunologicznych i nie wpływają bezpośrednio uszkadzająco na komórki wysp trzustkowych. Do tych markerów zalicza się przeciwciała: przeciwko insulinie, przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD), przeciwko transporterowi cynku 8 i przeciwko antygenowi insulinoma 2 (IA2). Dodatkowo histochemiczny test na obecność przeciwciał przeciwwyspowych (ICA) wykrywa obecność jakichkolwiek przeciwciał przeciw ludzkim wyspom trzustkowym, bez określenia charakteru antygenu. Przeciwciała przeciwko komórkom wysp trzustkowych i przeciwko insulinie są swoiste dla komórek β wysp trzustki, natomiast antygeny IA2 i GAD występują w innych obszarach trzustki, a także w mózgu i przysadce.²³ W Diabetes Prevention Trial 1 (DPT-1) wykazano, że liczba autoprzeciwciał koreluje z ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1.²⁶ Na podstawie licznych badań stwierdzono, że wyższe miano przeciwciał ICA koreluje z 5-10-letnim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 1.^{23,27,28} W fińskim badaniu: DiMe Study Group dokonano pomiarów autoprzeciwciał u dużej grupy dzieci w wieku <15 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.²⁹ U prawie 75% dzieci wykryto przeciwciała

anty-GAD w momencie rozpoznania choroby, a u ponad połowy stwierdzano obecność przeciwciał przeciwiinsulinowych. Najczęściej wykrywano przeciwciała IA2, obecne u 85,7% dzieci z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1, a u większości dzieci (72,6%) wykryto więcej niż jeden rodzaj przeciwciał. Autorzy projektu obserwowali również odwrotną zależność między wiekiem zachorowania a liczbą przeciwciał: u młodszych dzieci wykrywano większą liczbę przeciwciał w porównaniu ze starszymi.

W innym dużym, jeszcze trwającym badaniu obserwacyjnym, Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY: www.uchsc.edu/misc/diabetes/Teddy/DAISY/DAISY_home.htm), porównywano losy dzieci, które miały krewnych I stopnia chorych na cukrzycę typu 1 z dziećmi bez cukrzycy w wywiadzie rodzinnym, ale o zwiększonym ryzyku zachorowania na cukrzycę, związanym z ekspresją haplotypu HLA dużego ryzyka. Jednym z elementów oceny było prognostyczne znaczenie występowania autoprzeciwciał.²⁷ U dzieci, u których w przyszłości wystąpiła cukrzyca typu 1, stwierdzono obecność przynajmniej jednego przeciwciała, chociaż nie u wszystkich dzieci z obecnością przeciwciał rozwinęła się cukrzyca, a u części z nich przeciwciała występowały tylko przejściowo.²⁷ Ponieważ u niektórych dzieci z obecnością przeciwciał nie rozwinęła się cukrzyca, można mieć nadzieję, że uda się określić czynniki decydujące o progresji lub chroniące przed dalszym rozwojem cukrzycy typu 1.

Badanie Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) za cel przyjęło określenie przebiegu cukrzycy typu 1 w jej fazie przedklinicznej, oceniając znaczenie markerów ryzyka tej choroby, w tym obecność określonych genów i przeciwciał.³⁰ Zarówno w badaniu DAISY, jak i DIPP ponad połowa dzieci z początkowo dodatnim mianem przeciwciał w następnych testach miała miano ujemne.³¹ Niemieckie badanie BABYDIAB oceniało obecność markerów ryzyka choroby u noworodków, których rodzice chorowali na cukrzycę typu 1.³² Obecność przeciwciał u niemowląt,²⁷ zwłaszcza w klasie IgG, rodzi pytanie, czy zostały zsyntetyzowane *de novo*, czy też pochodzą od matki, przeniesione przez łożysko. Prace nad seryjnym oznaczeniem auto-przeciwciał u niemowląt matek z grupy zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 1 wskazują, że zanikają one w krążeniu niemowląt do 12 miesiąca życia.³³

Biorąc pod uwagę ryzyko nabycia auto-przeciwciał od matki w pierwszym roku życia i rzadkie przypadki zachorowania na cukrzycę typu 1 w okresie niemowlęcym, Hämäläinen i wsp.³³ proponują, aby badania skriningowe wykonywać u dzieci między 18 a 24 miesiącem życia. Dane z badania krewnych pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 1 wskazują, że >90% osób z obecnością dwóch rodzajów przeciwciał przeciwwyspowych zachoruje na tę chorobę w przyszłości,³⁴ co podkreśla znaczenie wykrywania auto-przeciwciał w celu prewencji tej choroby.

Przeciwciała przeciwwyspowe nie są jedynym wykładnikiem ryzyka cukrzycy typu 1, zwłaszcza że u części chorych w momencie rozpoznania nie występują.³⁵ Chociaż część pacjentów bez przeciwciał może mieć inne postaci cukrzycy związane z zaburzeniami rozwojowymi trzustki lub wydzielania insuliny (jednogenowe formy cukrzycy, cukrzyca typu MODY), to jednak nadal możemy mieć do czynienia z klasyczną postacią cukrzycy typu 1, o czym świadczy obecność genetycznych markerów zwiększonego ryzyka jej wystąpienia.³⁶

Określenie podłoża genetycznego zwiększającego ryzyko cukrzycy typu 1 może okazać się bardziej przydatne od określenia miana przeciwciał, ponieważ jego obecność można stwierdzić na długo przed aktywacją procesu autoimmunologicznego. Najlepiej poznanymi genami związanymi z cukrzycą typu 1 są geny kodujące białka układu HLA, które odpowiadają za prezentację antygenów w sytuacji aktywowania odpowiedzi autoimmunologicznej.³⁷ Proces prezentacji antygenów jest kluczowym elementem aktywacji limfocytów T. Geny ryzyka układu HLA są odpo-

wiedzialne za nieprawidłową prezentację antygenów wysp trzustkowych, a następnie przeżycie i ekspansję reaktywnych wobec komórek β limfocytów T, co ostatecznie doprowadza do zaburzeń regulacji funkcji limfocytów. Szacuje się, że połowę ryzyka uwarunkowanego dziedzicznie można przypisać haplotypom układu HLA, z genami *HLA-DR* i *-DQ* niosącymi największe ryzyko zaburzeń autoimmunologicznych doprowadzających do rozwoju cukrzycy typu 1.²⁸

Połączenie wiedzy o obecności genów dużego ryzyka z układem HLA z obecnością auto-przeciwciał pozwoli lekarzom praktykom lepiej klasyfikować pacjentów pod kątem ryzyka rozwoju cukrzycy. Jednocześnie obecność genotypu *HLA-DR3/4 DQ8* i auto-przeciwciał pozwalała skutecznie prognozować rozwój cukrzycy.²⁷ W badaniu BABYDIAB część genów z układu HLA pozwalała prognozować obecność auto-przeciwciał i odpowiedź autoimmunologiczną wobec wysp trzustkowych.³² Ponadto w zakresie tych genów stwierdzono duży polimorfizm, a część z ich wariantów miała charakter ochronny.³⁸

Nie wszystkie osoby z przeciwciałami przeciwwyspowymi, u których ostatecznie rozwinię się cukrzyca, charakteryzują się haplotypem o zwiększonym ryzyku.³² Ryzyko stwarzane przez te geny może być zmodyfikowane przez inne loci oraz inne liczne obszary genotypu powiązane z ryzykiem zachorowania. Do genów niezwiązanych z układem HLA, a związanych z ryzykiem cukrzycy, można zaliczyć: geny insuliny, polimorficznego antygenów powiązanych z cytotoksycznymi limfocytami T i białkowej niereceptorowej fosfatazy tyrozyny typu 22.³⁹ Przez wpływ na transkrypcję insuliny i aktywację limfocytów T te geny mogą wpływać na utrzymanie odpowiedzi autoimmunologicznej wobec wysp trzustkowych oraz jej progresję w kierunku klinicznej cukrzycy.

Interwencje zapobiegające cukrzycy typu 1

Do chwili obecnej żadna z przeprowadzonych prób nie potwierdziła skuteczności prewencji cukrzycy typu 1 lub zahamowania dalszego immunologicznego niszczenia komórek β po rozpoznaniu klinicznym choroby, chociaż część badań w tym obszarze przyniosła zachęcające wnioski. Potencjalne korzyści takiego postępowania są oczywiste: zachowanie masy komórek β , nawet jeżeli ich liczba jest niewystarczająca do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy, co umożliwi lepszą kontrolę wahań stężeń glukozy i jednocześnie zmniejszenie ryzyka hipoglikemii.⁴⁰ Oczywiście

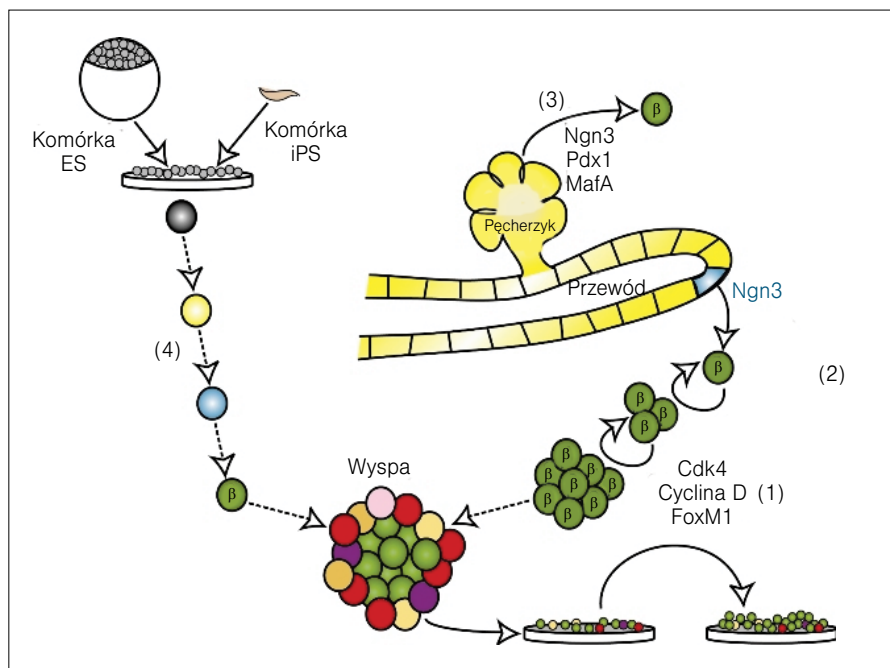
interwencja na wcześniejszym etapie, zanim rozwinię się odpowiedź autoimmunologiczna, lub na samym jej początku, gdy istnieje możliwość uchronienia przed znaczącą utratą komórek β , stwarza nadzieję skutecznej prewencji cukrzycy.

Obecnie prognozowanie rozwoju cukrzycy typu 1, w celu jej prewencji, jest problemem złożonym i aktywnie badanym, a opiera się na modelach badań skringingowych w kierunku auto-przeciwciał. Dodatkowo kilka prób klinicznych potwierdza niewielką możliwość odwrócenia przebiegu cukrzycy. Mimo że strategie prewencji cukrzycy mogą nie być wystarczająco skuteczne, aby wyleczyć cukrzycę, to jasne jest, że metody, dzięki którym będzie można ją leczyć, okażą się również użyteczne w prewencji. Jak zasygnalizowano wcześniej, cele prewencji cukrzycy zależą od momentu przebiegu klinicznego choroby, w którym zostanie wprowadzona interwencja. W późnych stadiach cukrzycy (lub też przy próbie wyleczenia) należy wyznaczyć i osiągnąć kilka celów, w tym: deaktywację limfocytów reaktywnych wobec wysp trzustkowych, modyfikację środowiska zapalenia, które uszkadza wyspy trzustkowe i sprzyja aktywacji limfocytów i ostatecznie odtworzenie masy wysp trzustkowych. Na wczesnych etapach prewencji cukrzycy te interwencje, nawet wtedy, gdy wprowadzane są pojedynczo, mogą okazać się skuteczne. Poniższe rozdziały przedstawiają aktualne osiągnięcia w tym zakresie oparte na zakończonych próbach klinicznych, trwających badaniach i propozycjach.

Interwencje antygenowo swoiste

Pożądanymi sposobami prewencji cukrzycy typu 1 są korekta nieprawidłowej czynności lub eliminacja limfocytów reagujących z komórkami β trzustki. Wiarygodnie ustalonym elementem patogenyzy jest fakt, że insulina jest pierwotnym celem odpowiedzi immunologicznej, dlatego modulacja odpowiedzi przeciw insulinie może przynieść korzyści. W modelach zwierzęcych insulina podawana pozajelitowo lub doustnie opóźniała lub zapobiegała wystąpieniu choroby. Jej działanie protekcyjne mogło zależeć od wyciszenia funkcji metabolicznej komórek β ,⁴¹ indukcji tolerancji immunologicznej lub zmniejszenia nacisku wysp trzustkowych przez limfocyty T.⁴²⁻⁴⁴

W badaniu DPT-1 oceniano wyniki terapii, w której u krewnych I stopnia ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 1, jako antygeny modyfikujące przebieg choroby użyto insuliny.⁴⁵ W dwóch bada-



Rycina. Źródła nowych komórek β wysp trzustki. 1. Proliferacja komórek β wymagająca obecności swoistych cyklin, kinaz zależnych od cyklin (cdk) i czynnika transkrypcyjnego (Fox) M1.⁹¹⁻⁹³ 2. Różnicowanie endokrynych komórek progenitorowych, zlokalizowanych w przewodach trzustkowych, które charakteryzują się ekspresją neurogeniny 3 (Ngn3).^{59,84,85} 3. Transdyferencjacja komórek innego typu w kierunku komórek endokrynych przez transfekcję czynnikami transkrypcyjnymi niezbędnymi w różnicowaniu, takimi jak Ngn3, trzustkowy i dwunastniczy homeobox 1 (Pdx1), homolog ptasiego onkogenu A włókniami mięśniowo-aponeurotycznego (MafA).⁸⁶ 4. Bezpośrednie różnicowanie macierzystych komórek embrjonalnych (ES) i indukowanych wielopotencjalnych komórek macierzystych (iPS).

niach próbowano określić, czy podanie insuliny w celu indukcji tolerancji (doustnie lub w bardzo małej dawce podskórnie) może opóźnić lub zapobiec cukrzycy typu 1. W pierwszym badaniu krwi, których prognozowane ryzyko cukrzycy typu 1 w ciągu 5 lat wynosiło >50%, otrzymywali małą dawkę insuliny pozajelitowo, a w drugim, w którym szacowane ryzyko zawierało się w granicach 25-50%, otrzymywali insulinę doustnie. Insulina podana doustnie nie jest aktywna metabolicznie, ale zakłada się, że na skutek jej trawienia w żołądku powstałe peptydy wykazują potencjał immunoregulujący.

Niestety, w żadnej z badanych grup nie uzyskano, w porównaniu z placebo, opóźnienia rozwoju cukrzycy typu 1.^{42,46} W ocenie retrospektywnej doustnego stosowania insuliny zauważono, że u uczestników z największym stężeniem przeciwciał przeciwinulinowych progresja do cukrzycy typu 1 postępowała nieznacznie wolniej. Właśnie te cząstkowe rezultaty skłoniły do stworzenia projektu Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study, w którym będą analizowane prewencja lub spowolnienie po doustnej insulinie podawanej osobom o podobnej charak-

teryście. Badanie jest w fazie rekrutacji. Inne interwencje antygenowo swoiste to zastosowanie szczepionek z GAD oraz izolacja i namnożenie regulatorowych limfocytów T, które byłyby w stanie zahamować swoiste antygenowo limfocyty skierowane przeciw wyspom.⁴⁷

Interwencje antygenowo nieswoiste

Podczas gdy część badań stara się zmodyfikować swoistą odpowiedź immunologiczną w kierunku komórek β , inne starają się wpłynąć na czynność układu immunologicznego w całości. Chociaż wydaje się, że preferowane jest podejście antygenowo swoiste, ponieważ terapia skierowana jest wyłącznie przeciwko komórkom układu immunologicznego działającym wobec antygenów komórek β , obecnie jest ona utrudniona ze względu na brak znajomości pełnego zakresu tych autoantygenów. Bardziej ogólnie skierowane nieswoiste terapie stwarzają większą szansę oddziaływania na limfocyty uszkodzające wyspy trzustkowe.

Zidentyfikowano wiele składowych uczestniczących w autoimmunologicznej

odpowiedzi w cukrzycy typu 1, w tym limfocyty T cytotoksyczne i pomocnicze, limfocyty B, makrofagi i komórki dendrytyczne.²⁵ We wszystkich tych komórkach uczestniczących w patogenezie cukrzycy typu 1 – zarówno w modelach mysich, jak i u ludzi – stwierdzono zaburzenia w ich funkcjonowaniu o bardziej ogólnym charakterze.²⁵

Dotąd nieswoiste interwencje najczęściej skierowane są przeciwko limfocytom T, ponieważ to one są końcowym elementem doprowadzającym do destrukcji komórek β . Na limfocytach T obecne są antygeny CD3, CD4 i CD8, dlatego terapie skierowane przeciwko tym antygenom mogą modulować odpowiedź limfocytów T, a zatem modulować odpowiedź autoimmunologiczną.⁴⁸ U chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 zastosowano przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorom CD3 i wykazano poprawę wytwarzania insuliny 2 lata po rozpoznaniu cukrzycy, ale nie uzyskano remisji choroby.⁴⁹

Jako cele interwencji terapeutycznych pod uwagę brane są również inne składowe układu immunologicznego. Chociaż limfocyty T są najbliższe powiązane z immunopatogenezą cukrzycy typu 1, również limfocyty B odgrywają w niej centralną rolę, a także w innych schorzeniach autoimmunologicznych, a zmniejszenie ich liczby zapobiegało bądź cofało przebieg cukrzycy w modelu mysim.^{50,51} Zachęcające rezultaty odnotowano przy podawaniu rytuksymabu, chimerycznego przeciwciała przeciw antygenom CD20, zmniejszającego liczbę limfocytów B. W ostatnim z badań sponsorowanych przez TrialNet podanie 4 dawek rytuksymabu może zachować funkcję komórek β przez rok u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1.⁵² Dodatkowo jako potencjalne składniki wieloczynnikowej interwencji przeciwdziałającej niszczeniu komórek β badane są leki przeciwzapalne działające ogólnie, takie jak antagoniści receptorów IL-1⁵³ i czynniki stymulujące proliferację komórek β .⁵⁴

Ochrona komórek β i ich regeneracja

Chociaż kluczowym zagadnieniem jest zapobiegnięcie i powstrzymanie destrukcji komórek β , zarówno w prewencji, jak i leczeniu cukrzycy konieczne jest także zapewnienie odpowiedniej liczby i czynności komórek β . W optymalnej sytuacji leczenie immunomodulujące powinno chronić przed pogorszeniem czynności komórek β , ale aby strategia była wysoce skuteczna, należy ją przeprowadzić odpowiednio

wcześniej u osób ze zwiększonym ryzykiem zachorowania. Skuteczne profilaktyczne działania terapeutyczne będą ostatecznie zależały od właściwego zwiększenia liczby komórek β , co w chwili obecnej możliwe jest tylko w ramach niezbyt często wykonywanego alogenicznego przeszczepu wysp trzustkowych.⁵⁵

Aby taka terapia stała się realna dla większej liczby chorych, niezbędna jest dostępność innych źródeł komórek β . Potencjalnym źródłem w tym zakresie są istniejące jeszcze komórki β , komórki progenitorowe dla komórek β oraz komórki macierzyste (rycina). Zastosowanie tych możliwości będzie zależało od zrozumienia i umiejętności manipulowania procesami namnażania i proliferacji komórek β .

Proliferacja i różnicowanie się w kierunku komórek β przebiegają intensywnie w okresie embriogenezy i wczesnym okresie rozwoju, a następnie proliferacja ulega zwolnieniu, a różnicowanie, jeżeli występuje, to tylko w niewielkim stopniu.⁵⁶ Konsekwentnie populacja komórek β nie odnawia się samoistnie w sytuacji autoimmunologicznej aktywności układu odpornościowego, chociaż uzyskano dowody wskazujące na wytwarzanie nowych komórek β wysp trzustki u chorych na cukrzycę typu 1.^{57,58} Okazało się, że proliferację komórek β można stymulować *in vitro* i *in vivo*.⁵⁶ Z powodu dużego końcowego zróżnicowania komórek β wysp trzustki ich zdolności proliferacyjne są jednak w znacznym stopniu ograniczone. Dużym zainteresowaniem cieszą się możliwości zidentyfikowania komórek progenitorowych, które następnie można stymulować do namnażania się i różnicowania w kierunku komórek β trzustki.^{59,60}

Pewne możliwości stwarzają również komórki macierzyste, które mogą się namnażać nieograniczenie i różnicować do każdego typu komórki. Opracowywane są więc metody pobudzenia ich różnicowania w kierunku prawidłowych komórek β trzustki.^{61,62} W związku z tym, że skuteczność, potencjalne ryzyko i zdolność do przemiany nowotworowej są nieznanymi, komórki macierzyste oczekują dopiero na zastosowanie w badaniach klinicznych. Nie jest jasne, jak bardzo egzogenicznie uzyskane komórki β będą podatne na atak immunologiczny i czy ta podatność może być zmodyfikowana genetycznie lub w okresie indukcji różnicowania. Skonstruowanie metody zapewniającej odpowiednią liczbę klinicznie użytecznych komórek β prawdopodobnie stanie się kluczową składową strategii prewencji i leczenia cukrzycy.

Znaczenie opieki podstawowej w prewencji cukrzycy typu 1

Mimo obiecujących możliwości prewencji i wyleczenia cukrzycy większość tych wysiłków podejmowana jest w ośrodkach akademickich lub badawczych. Lekarze opieki podstawowej mogą mieć udział w tych badaniach, lecząc rodziny narażone na zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1.

W rodzinach, w których rozpoznano cukrzycę typu 1, do grupy zwiększonego ryzyka należy zaliczyć wszystkich krewnych pierwszego stopnia, włączając w to rodziców (jeżeli są w wieku <45 lat). Należy im zapewnić profesjonalną konsultację dotyczącą ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 1. Bliźnięta jednojajowe charakteryzują się pod tym względem największym ryzykiem. Krewnych II i III stopnia osoby chorej na cukrzycę typu 1 również dotyczy zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 1, jeśli są w wieku <21 lat.

Poinformowanie tych osób, u których występuje zwiększone ryzyko, powinno być połączone ze wskazaniem możliwości uczestniczenia w badaniach skriningowych i interwencyjnych, takich jak Type 1 Diabetes TrialNet. Korzyści z przeprowadzania badań skriningowych w kierunku cukrzycy typu 1 obejmują: ocenę obecności przeciwciał zgodną ze współczesną wiedzą w wyspecjalizowanych laboratoriach badawczych, możliwość systematycznej kontroli w wyspecjalizowanym centrum, wsparcie specjalistów w tej dziedzinie, ochronę uzyskanych danych przed dostępem ze strony ubezpieczycieli oraz możliwość uczestniczenia w badaniach klinicznych, których celem będzie prewencja cukrzycy typu 1. Uczestnictwo w tych badaniach nie niesie ze sobą żadnych kosztów ponoszonych indywidualnie lub przez ubezpieczycieli.

Lekarze opieki podstawowej są w stanie wytypować zdrowych krewnych chorych na cukrzycę typu 1 o wiele skuteczniej niż ośrodki referencyjne. Krewni mogą się zgłosić do lekarzy opieki podstawowej zupełnie z innych powodów, takich jak np. rutynowa ocena stanu zdrowia, i poinformować lekarza o nowym zachorowaniu w rodzinie. W zwykłych warunkach nie będą mieli szansy kontaktu ze specjalistyczną opieką diabetologiczną, jeżeli nie zachorują na cukrzycę typu 1. Ta sytuacja jest szansą na zaangażowanie się lekarzy rodzinnych w uświadomienie pacjentom ryzyka ich zachorowania oraz przekazywanie informacji o możliwościach monitorowania ich stanu i uczestniczenia w badaniach skierowanych na prewencję cukrzycy. Świadomość lekarzy rodzinnych o prowadzonych i planowanych badaniach stwarza szansę gru-

pom badawczym na osiągnięcie celu, jakim jest prewencja i wyleczenie cukrzycy typu 1.

Mimo dobrej rekrutacji do badania prewencji cukrzycy typu 1 w naszym badaniu Monroe Carell, Jr. Children's Hospital w Vanderbilt zdawaliśmy sobie sprawę, że informacja o nim nie dotarła do wielu osób narażonych na zwiększone ryzyko lub wiele z nich nie wyraziło zgody na uczestnictwo w badaniu. Aby zrozumieć lepiej to zjawisko, przeprowadzono badanie oceniające nastawienie rodziców do badań klinicznych w cukrzycy typu 1. W tym badaniu stwierdzono, że chęć włączenia przez rodziców do badania ich dzieci istotnie zależy od informacji uzyskanej od lekarza zapewniającego dzieciom podstawową opiekę endokrynologiczną (D. Buscariollo, W. Russell, D. Moore, obserwacje nieopublikowane). Tym samym wszyscy praktykujący lekarze mogą wziąć udział w kształtowaniu świadomości i zaufania wśród pacjentów i ich rodzin, co zapewni sukces planowanym w tym zakresie badaniom klinicznym.

Poza faktem informowania rodziców o prowadzonych badaniach nad prewencją cukrzycy rozsądne jest zastanowienie się, czy lekarze opieki podstawowej mogą zalecić interwencję, które ograniczą ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1. Chociaż większość badań opracowuje farmakologiczne metody prewencji cukrzycy typu 1, część badań ocenia postępowanie, które może być rutynowo i bezpiecznie włączone w codziennej praktyce.

Na przykład należy wymienić potencjalną rolę odżywiania dzieci w okresie wczesnego rozwoju. Zdają się to potwierdzać dowody, że karmienie piersią może wpływać prewencyjnie na wystąpienie cukrzycy typu 1 u dzieci z grup zwiększonego ryzyka. W 1984 Borch-Johnson i wsp.⁶³ przedstawili odwrotną korelację między czasem trwania karmienia piersią a ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Od tej pory datuje się długa dyskusja na temat korzyści karmienia piersią dzieci z grupy zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 1.

Część rozważań skupiała się na wyodrębnieniu działań związanych z karmieniem piersią od innych potencjalnych czynników (np. opóźnienia narażenia na czynniki egzogenne, takie jak białko mleka krowiego). Długie karmienie piersią i opóźnienie wprowadzenia krowiego mleka były powiązane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 1.^{64,65} Prawdopodobnie mechanizmy ochronne zależą od nabytej odporności biernej związanej z obecnością wydzielniczych IgA, chroniących przed czynnikami zakaźnymi, które uczestniczą w inicjacji procesu

autoimmunologicznego,⁶⁶ a także od opóźnienia ekspozycji na substancje diabetogenne, takie jak białka mleka krowiego, które mogą uczestniczyć w patogenezie cukrzycy typu 1 u osób z zaburzeniami układu immunologicznego błony śluzowej przewodu pokarmowego.⁶⁷

Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR) jest pierwszym badaniem prowadzonym wśród niemowląt z predyspozycją genetyczną, odpowiadającym na pytanie, czy unikanie spożywania mleka krowiego zapobiegnie w ramach prewencji pierwotnej cukrzycy typu 1.⁶⁸ Mimo że to badanie ograniczone jest do niemowląt z grupy genetycznie określonego dużego ryzyka, to rozsądne jest zalecanie karmienia piersią w rodzinach, w których występuje jakiekolwiek ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1. W obecnych rekomendacjach zaleca się, aby w przypadku braku przeciwwskazań wyłączenie karmienia piersią prowadzić przez pierwszych 6 miesięcy życia.⁶⁹ Czy alternatywne preparaty odżywcze mogą przynieść korzyść, pozostaje przedmiotem aktualnych prób klinicznych. Ponieważ tolerancja tych preparatów jest mała, a koszty duże, nie poleca się ich stosowania.

Innym rodzajem interwencji, o potencjalnie korzystnym działaniu prewencyjnym, jest wczesna suplementacja witaminy D. Właściwy mechanizm działania witaminy D w prewencji cukrzycy typu 1 jest nieznan, ale najprawdopodobniej działanie to zależy od uzupełnienia niedoborów witaminy D.⁷⁰ Witamina D jest czynnikiem modulującym czynność układu odpornościowego, uczestniczy także w regulacji proliferacji i różnicowaniu komórek.⁷¹ Ostatnio przeprowadzona metaanaliza danych z badań obserwacyjnych wskazuje, że u dzieci, u których prowadzi się suplementację witaminy D, w porównaniu do rówieśników, następuje 25% redukcja zachorowania na cukrzycę typu 1.⁷² Sformułowane na tej podstawie odpowiednie zalecenie ma ograniczony charakter z powodu braku odpowiednich informacji o dawkach, czasie trwania terapii i preparatach witaminy D. Niezbędne są więc w tym zakresie dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego.

Chociaż trwające badania opierają się na farmakologicznych dawkach witaminy D, to uzasadnione jest, aby w grupie osób podatnych na choroby autoimmunologiczne utrzymywać stężenie tej witaminy na właściwym poziomie, nawet jeśli nie uczestniczą bezpośrednio w próbach klinicznych. Obecnie u niemowląt rekomendowana jest suplementacja witaminy D w dawce 400 IU do momentu, gdy ilość

spożywanej witaminy D z różnych źródeł pokarmowych nie osiągnie wspomnianego poziomu 400 IU. Dodatkowo zaleca się 400 IU witaminy D na dobę przez całe dzieciństwo i okres dojrzewania u tych, którzy nie spożywają tej ilości z pokarmami lub nie są w wystarczającym stopniu poddawani ekspozycji na światło słoneczne.

Podsumowanie

Cukrzyca typu 1 ma jasno określone podłoże dziedziczne, zależne od wielu czynników natury genetycznej i środowiskowej. Do chwili obecnej nie stworzono formy leczenia, która skutecznie zapobiegałaby jej rozwojowi. Określono jednak graniczne wartości laboratoryjne, które stanowią potencjalny cel interwencji zapobiegającej rozwojowi cukrzycy typu 1. Sukces w tym obszarze zależy od dokładnego rozumienia patogenezy choroby i złożonego podejścia do jej prognozowania, aby korzyści i ryzyko interwencji były zbilansowane.

Stworzenie na skalę światową sieci badań klinicznych cukrzycy typu 1, takiej jak Type 1 Diabetes TrialNet, stworzyło bezprecedensową szansę zmiany przebiegu tej choroby. Te badania mają za zadanie osiągnięcie równorzędnych celów, jakimi są: lepsza identyfikacja osób z grupy zwiększonego ryzyka, lepsze prognozowanie przebiegu choroby, wprowadzenie skutecznych protokołów zapewniających prewencję i wyleczenie. Sukces tych wysiłków zależy od odpowiedniej rekrutacji do badań, ale wiele osób, które można zakwalifikować, nie jest świadomych zwiększonego zagrożenia cukrzycą typu 1 i faktu potencjalnych korzyści z takich interwencji.

Lekarze pozostają głównym i najbardziej godnym zaufania źródłem takiej informacji. Kluczową rolę w wysiłkach podejmowanych na rzecz prewencji i leczenia cukrzycy typu 1 mogą odegrać lekarze praktykujący we wszystkich dziedzinach medycyny.

Dr Russel otrzymał grant UOI DK085465-01 od Type 1 Diabetes TrialNet Clinical Center. Dr Moore otrzymał grant szkoleniowy 5 F32 DK083161-02 od NIH Ruth Kirschstein.

Clinical Diabetes, Vol. 28, No. 2, 2010, p. 61. Incorporating type 1 diabetes prevention into clinical practice.

Piśmiennictwo

- Centers for Disease Control and Prevention: National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Available online from http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf.
- Duncan GE: Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among U.S. adolescents:

National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. Arch Pediatr Adolesc Med 160: 523–528, 2006

3 Lipton RB, Drum M, Burnet D, Rich B, Cooper A, Baumann E, Hagopian W: Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? Pediatrics 115: 553–560, 2005

4 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 329: 977–986, 1993

5 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 353: 2643–2653, 2005

6 Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waiatzfelder B: Incidence of diabetes in youth in the United States. JAMA 297: 2716–2724, 2007

7 Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodriguez B, Standiford D, Williams DE: The burden of diabetes mellitus among U. S. youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 118:1510–1518, 2006

8 Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, Hagglof B, Larsson Y, Sterky G, Wall S: The epidemiology of diabetes in Swedish children 0–14 years: a six-year prospective study. Diabetologia 28:802–808, 1985

9 Lammi N, Blomstedt PA, Moltchanova E, Eriksson JG, Tuomilehto J, Karvonen M: Marked temporal increase in the incidence of type 1 and type 2 diabetes among young adults in Finland. Diabetologia 51:897–899, 2008

10 Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, Norris JM, Klingensmith G, Bloch C, Rewers M, Dabelea D: Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth. Diabetes Care 30:503–509, 2007

11 DIAMOND Project Group: Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Diabet Med 23:857–866, 2006

12 Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J: Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 42:1395–1403, 1999

13 Concannon P, Chen WM, Julier C, Morahan G, Akolkar B, Erlich HA, Hilner JE, Nerup J, Nierras C, Pociot F, Todd JA, Rich SS: Genome-wide scan for linkage to type 1 diabetes in 2,496 multiplex families from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Diabetes 58:1018–1022, 2009

14 Mason DR, Scott RS, Darlow BA: Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. Diabetes Res Clin Pract 3:21–29, 1987

15 Olmos P, AHern R, Heaton DA, Millward BA, Risle D, Pyke DA, Leslie RD: The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. Diabetologia 31:747–750, 1988

16 King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE: Cocksackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus. Lancet 1:1397–1399, 1983

17 Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kaufman DL, Maclaren NK: Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 94:2125–2129, 1994

18 Virtanen SM, Hypponen E, Laara E, Vahasalo P, Kulmala P, Savola K, Rasanen L, Aro A, Knip M, Akerblom HK: Cow's milk consumption, disease-associated autoantibodies and type 1 diabetes mellitus: a follow-up study in siblings of diabetic children. Diabet Med 15:730–738, 1998

19 Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS: The histopathology of the pancreas in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. Diabetologia 29: 267–274, 1986

- 20 Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA: Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care* 31:146–150, 2008
- 21 Keskinen P, Korhonen S, Kupila A, Veijola R, Erkkila S, Savolainen H, Arvilommi P, Simell T, Ilonen J, Knip M, Simell O: First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for type 1 diabetes. *Diabetologia* 45:1639–1648, 2002
- 22 Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160–3167, 2003
- 23 Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D: Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 52:1553–1578, 2005
- 24 Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, Krause-Steinrauf H, Lachin JM, Thompson C, Bingley PJ, Bonifacio E, Palmer JP, Eisenbarth GS, Wolfsdorf J, Skyler JS: The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatr Diabetes* 10:97–104, 2009
- 25 Huang X, Moore DJ, Ketchum RJ, Nunemaker CS, Kovatchev B, McCall AL, Brayman KL: Resolving the conundrum of islet transplantation by linking metabolic dysregulation, inflammation, and immune regulation. *Endocr Rev* 29:603–630, 2008
- 26 Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, Yu L, Palmer JP, Schatz D, Eisenbarth G: Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1). *Diabetes Care* 32:2269–2274, 2009
- 27 Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M: Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 89:3896–3902, 2004
- 28 Razack NN, Wherrett DK: Type 1 diabetes: New horizons in prediction and prevention. *Paediatr Child Health* 10:35–37, 2005
- 29 Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Akerblom HK, Knip M: Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1534–1539, 1999
- 30 Hopppu S, Harkonen T, Ronkainen MS, Simell S, Hekkala A, Toivonen A, Ilonen J, Simell O, Knip M: IA-2 antibody isotypes and epitope specificity during the prediabetic process in children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 144:59–66, 2006
- 31 Kupila A, Muona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, Korhonen S, Kimpimaki T, Sjoroos M, Ilonen J, Knip M, Simell O: Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologia* 44:290–297, 2001
- 32 Bonifacio E, Hummel M, Walter M, Schmid S, Ziegler AG: IDDM1 and multiple family history of type 1 diabetes combine to identify neonates at high risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:2695–2700, 2004
- 33 Hamalainen AM, Ronkainen MS, Akerblom HK, Knip M: Postnatal elimination of transplacentally acquired disease-associated antibodies in infants born to families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4249–4253, 2000
- 34 Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS: Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45:926–933, 1996
- 35 Wang J, Miao D, Babu S, Yu J, Barker J, Klingensmith G, Rewers M, Eisenbarth GS, Yu L: Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 92:88–92, 2007
- 36 Murphy R, Ellard S, Hattersley AT: Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:200–213, 2008
- 37 Eisenbarth GS, Jeffrey J: The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52:146–155, 2008
- 38 Ilonen J, Sjoroos M, Knip M, Veijola R, Simell O, Akerblom HK, Paschou P, Bozas E, Havarani B, Malamitsi-Puchner A, Thymelli J, Vazeou A, Bartsocas CS: Estimation of genetic risk for type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115:30–36, 2002
- 39 Steck AK, Zhang W, Bugawan TL, Barriga KJ, Blair A, Erlich HA, Eisenbarth GS, Norris JM, Rewers MJ: Do non-HLA genes influence development of persistent islet autoimmunity and type 1 diabetes in children with high-risk HLA-DR, DQ genotypes? *Diabetes* 58:1028–1033, 2009
- 40 Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, Rother K, Diamond B, Harlan DM, Bluestone JA: A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1 (Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 54:1763–1769, 2005
- 41 Bjork E, Kampe O, Andersson A, Karlsson FA: Expression of the 64 kDa glutamic acid decarboxylase rat islet cell autoantigen is influenced by the rate of insulin secretion. *Diabetologia* 35:490–493, 1992
- 42 Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group: Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346:1685–1691, 2002

- 43 Karounos DG, Bryson JS, Cohen DA: Metabolically inactive insulin analog prevents type 1 diabetes in prediabetic NOD mice. *J Clin Invest* 100:1344–1348, 1997
- 44 Thivolet CH, Goillot E, Bedossa P, Durand A, Bonnard M, Orgiazzi J: Insulin prevents adoptive cell transfer of diabetes in the autoimmune non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 34:314–319, 1991
- 45 Skyler JS: Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1150: 190–196, 2008
- 46 Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E: Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care* 28: 1068–1076, 2005
- 47 Tang Q, Henriksen KJ, Bi M, Finger EB, Szot G, Ye J, Masteller EL, McDevitt H, Bonyhadi M, Bluestone JA: In vitro-expanded antigen-specific regulatory T cells suppress autoimmune diabetes. *J Exp Med* 199: 1455–1465, 2004
- 48 Moore DJ, Kim JI, Sonawane S, Yeh H, Deng S, Lee Kt, Markmann JF: Progress toward antibody-induced transplantation tolerance. *Crit Rev Immunol* 27: 167–218, 2007
- 49 Herold KC, Hagopian W, Auger JA, Poumian-Ruiz E, Taylor L, Donaldson D, Gitelman SE, Harlan DM, Xu D, Zivin RA, Bluestone JA: Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346: 1692–1698, 2002
- 50 Hu CY, Rodriguez-Pinto D, Du W, Ahuja A, Henegariu O, Wong FS, Shlomchik MJ, Wen L: Treatment with CD20-specific antibody prevents and reverses autoimmune diabetes in mice. *J Clin Invest* 117:3857–3867, 2007
- 51 Xiu Y, Wong CP, Bouaziz JD, Hamaguchi Y, Wang Y, Pop SM, Tisch RM, Tedder TF: B lymphocyte depletion by CD20 monoclonal antibody prevents diabetes in nonobese diabetic mice despite isotype-specific differences in Fc gamma R effector functions. *J Immunol* 180: 2863–2875, 2008
- 52 Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, Gottlieb PA, Marks JB, McGee PF, Moran AM, Raskin P, Rodriguez H, Schatz DA, Wherrett D, Wilson DM, Lachin JM, Skyler JS: Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N Engl J Med* 361: 2143–2152, 2009
- 53 Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehlers JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY: Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 356:1517–1526, 2007
- 54 Sherry NA, Chen W, Kushner JA, Glandt M, Tang Q, Tsai S, Santamaria P, Bluestone JA, Brillantes AM, Herold KC: Exendin-4 improves reversal of diabetes in NOD mice treated with anti-CD3 monoclonal antibody by enhancing recovery of beta-cells. *Endocrinology* 148:5136–5144, 2007
- 55 Shapiro AMJ, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems J-A, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DER, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JRT: International trial of the Edmonton Protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355: 1318–1330, 2006
- 56 Ackermann AM, Gannon M: Molecular regulation of pancreatic beta-cell mass development, maintenance, and expansion. *J Mol Endocrinol* 38:193–206, 2007
- 57 Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC: Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 48:2221–2228, 2005
- 58 Meier JJ, Lin JC, Butler AE, Galasso R, Martinez DS, Butler PC: Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 49:1838–1844, 2006
- 59 Gu G, Dubauskaite J, Melton DA: Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3+ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *Development* 129:2447–2457, 2002
- 60 Todorov IP, Omori KMD, Pascual MBS, Rawson JBS, Nair IP, Valiente LBS, Vuong TBS, Matsuda TMD, Orr CBS, Ferreri KP, Smith CVMD, Kandeel FMDP, Mullen YMDP: Generation of human islets through expansion and differentiation of non-islet pancreatic cells discarded (pancreatic discard) after islet isolation. *Pancreas* 32:130–138, 2006
- 61 Guo T, Hebrok M: Stem cells to pancreatic beta-cells: new sources for diabetes cell therapy. *Endocrine Rev* 30:214–227, 2009
- 62 Zhang D, Jiang W, Liu M, Sui X, Yin X, Chen S, Shi Y, Deng H: Highly efficient differentiation of human ES cells and iPS cells into mature pancreatic insulin-producing cells. *Cell Res* 19:429–438, 2009
- 63 Borch-Johnsen K, Jøner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau-Christiansen B, Kastrop K, Nerup J: Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis. *Lancet* 2:1083–1086, 1984
- 64 Sadauskaite-Kuehne V, Ludvigsson J, Paclaga Z, Jasinskiene E, Samuelsson U: Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metab Res Rev* 20:150–157, 2004
- 65 Virtanen SM, Rasanen L, Ylonen K, Aro A, Clayton D, Langholz B, Pitkaniemi J, Savilahti E, Lounamaa R, Tuomilehto J, et al.: Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. *Diabetes* 42:1786–1790, 1993
- 66 Zinkernagel RM: Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:1331–1335, 2001
- 67 Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Akerblom HK, Vaarala O: Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes* 9:434–441, 2008
- 68 TRIGR Study Group: Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 8:117–137, 2007
- 69 Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115:496–506, 2005
- 70 Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R: Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48: 1247–1257, 2005
- 71 Zella JB, DeLuca HF: Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 88: 216–222, 2003
- 72 Zippit CS, Akobeng AK: Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 93:512–517, 2008
- 73 Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122:398–417, 2008
- 74 Wagner CL, Greer FR: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 122:1142–1152, 2008
- 75 Barker JM: Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1210–1217, 2006
- 76 Tillil H, Kobberling J: Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 36: 93–99, 1987
- 77 Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E: Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia* 38:975–982, 1995
- 78 Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J: Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 52: 1052–1055, 2003
- 79 Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, Eisenbarth GS: Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 318: 698–702, 1999
- 80 Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T: Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med* 359: 2849–2850, 2008
- 81 Georgia S, Bhushan A: Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *J Clin Invest* 114:963–968, 2004
- 82 Kushner JA, Ciemerych MA, Sicinska E, Wartschow LM, Teta M, Long SY, Sicinski P, White MF: Cyclins D2 and D1 are essential for postnatal pancreatic beta-cell growth. *Mol Cell Biol* 25: 3752–3762, 2005
- 83 Zhang H, Ackermann AM, Gusarova GA, Lowe D, Feng X, Kopsombut UG, Costa RH, Gannon M: The FoxM1 transcription factor is required to maintain pancreatic beta-cell mass. *Mol Endocrinol* 20: 1853–1866, 2006
- 84 Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F: Neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1607–1611, 2000
- 85 Ackermann M, Misfeldt A, Costa RH, Gannon M: Beta-cell proliferation, but not neogenesis, following 60% partial pancreatectomy is impaired in the absence of FoxM1. *Diabetes* 57:3069–3077, 2008
- 86 Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA: *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 455: 627–632, 2008

Justin M. Gregory, MD, rezydent w Department of Pediatrics, University of Tennessee School of Medicine, Memphis.

Jessica S. Lilley, MD, rezydentka w Children's Hospital of Philadelphia, Pennsylvania.

Amanda A. Misfeldt, PhD, studentka zaangażowana w medycznym naukowym programie szkoleniowym.

Daniela L. Buscarillo, BS, studentka w Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tenn.

William E. Russell, MD, profesor w Departments of Pediatrics and Cell and Developmental Biology, członek Vanderbilt Diabetes Center, Vanderbilt University School of Medicine.

Daniel J. Moor, MD, PhD, specjalizant endokrynologii i diabetologii w Departments of Pediatrics and Microbiology and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine.