

Świat bez "jedynek"

Doustna insulina w prewencji pierwotnej cukrzycy typu 1 Badanie POInT

dr hab. med. Agnieszka Szypowska
dr n. biol. Mariusz Ołtarzewski

Kiedy rozpocząć leczenie immunomodulacyjne przy podejrzeniu cukrzycy typu 1?

Czy insulina podawana doustnie może działać immunomodulacyjnie?

■ U chorych na cukrzycę typu 1 na skutek nieprawidłowej reakcji układu immunologicznego dochodzi do stopniowego niszczenia komórek beta trzustki, które produkują insulinę. Objawy cukrzycy (poliuria, polidypsja, nykturia, ubytek masy ciała) pojawiają się, gdy około 80% komórek beta jest nieaktywnych.

Początkowy proces destrukcji komórek beta (wczesna faza cukrzycy typu 1) jest bezobjawowy. W tym okresie wykrywane są we krwi przeciwciała przeciwko antygenom komórek beta (GADA, IA-2A, IAA, ICA oraz ZnT8A). Badania niemieckie¹, fińskie² i badanie TEDDY³ wykazały wyraźny szczyt pojawiania się przeciwciał między 9. miesiącem a 3. rokiem życia dziecka. Ponadto wykonano analizę 13000 dzieci z predyspozycją genetyczną do zachorowania na cukrzycę typu 1, które brały udział w badaniach BABYDIAB, DAISY oraz DIPP⁴. W tej grupie 80% dzieci, które zachorowały na cukrzycę typu 1 do 20. r.ż. miało wykryte przeciwciała przeciw antygenom komórek beta trzustki pomiędzy 1,3 - 4,1 r.ż.

Tak wczesna aktywacja układu immunologicznego wskazuje na konieczność rozpoczynania leczenia immunomodulacyjnego w bardzo wczesnym okresie życia dziecka jeszcze przed pojawieniem się przeciwciał. Dotychczasowe próby leczenia immunomodulacyjnego u pacjentów z obecnymi przeciwciałami (prewencja wtórna) nie spowodowały zahamowania procesu niszczenia komórek beta. Dlatego wydaje się, że celowe jest włączenie leczenia u dzieci z predyspozycją genetyczną do zachorowania na cukrzycę jeszcze przed aktywacją procesu autoagresji (prewencja pierwotna).

■ Badania na ludziach i zwierzętach potwierdzają, że insulina jest kluczowym, wczesnym antygenem, przeciwko któremu pojawiają się przeciwciała. Ponadto badania genetyczne potwierdzają związek insuliny z aktywacją autoagresji u chorych na cukrzycę typu 1^{5,6}. Autoimmunizacyjne działanie insuliny jest ściśle związana z haplotypem HLA DR4-DQ8 obecnym u większości dzieci, które rozwijają cukrzycę typu 1. Zmiana alleli w genie insuliny jest związana z zachorowaniem na cukrzycę typu 1. Polimorfizmy w genie INSULIN (INS) powodują zwiększone ryzyko genetyczne zachorowania na cukrzycę typu 1 poprzez zmianę ekspresji insuliny w grasicy, wpływając w ten sposób na tolerancję immunologiczną na insulinę i jej prekursorzy.

Wcześniejsze badania na gryzoniach wykazały, że podanie insuliny do przewodu pokarmowego indukuje odpowiedź układu immunologicznego, która może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 1. W uzyskaniu aktywacji układu immunologicznego istotną była dawka insuliny⁷. Badanie Pre-POInT, w którym brały udział dzieci z wysokim genetycznym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 pozwoliło na ustalenie dawki insuliny, która działa immunomodulacyjnie. Podawanie doustnej insuliny było bezpieczne, nie powodowało hipoglikemii ani reakcji alergicznych⁸.

■ Badanie POInT jest częścią międzynarodowego projektu Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) www.gppad.org. W projekcie, poza Polską, biorą udział ośrodki akademickie z Niemiec, Szwecji, Belgii, Wielkiej Brytanii. Celem badania POInT jest prewencja pierwotna cukrzycy typu 1 za pomocą doustnej insuliny. W tym celu jest prowadzone międzynarodowe, wielośrodkowe badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą.

Ryzyko populacyjne zachorowania na cukrzycę typu 1 wynosi około 0,4% (1/250 dzieci). Około 1% populacji ma zwiększoną genetyczną predyspozycję do zachorowania na cukrzycę typu 1. W programie przesiewowym prowadzonym przez Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie identyfikowane są dzieci ze zwiększoną genetyczną predyspozycją do zachorowania na cukrzycę typu 1. Do dalszych części projektu są włączane dzieci z ponad 10% ryzykiem pojawienia się przeciwciał przeciw antygenom komórek beta do 6. roku życia (wczesna faza cukrzycy typu 1). Oznacza to, że we włączonej grupie 1/10 dzieci zachoruje na wczesną fazę cukrzycy przed ukończeniem 6. r.ż.

Zwiększenie tolerancji dziecka na antygeny komórek beta może zapobiec lub opóźnić aktywację procesu autoagresji, a zatem zapobiec lub opóźnić wystąpienie pełnoobjawowej choroby. Wiadomo, że przeciwciała przeciw antygenom komórek beta pojawiają się we wczesnym okresie życia dziecka. Dlatego kluczowe jest rozpoczęcie terapii w okresie niemowlęcym, gdy naturalne mechanizmy tolerancji immunologicznej są w pełni skuteczne. Okres niemowlęcy to czas „treningu” układu odpornościowego, w którym dziecko staje się tolerancyjne na komensalne mikroorganizmy i składniki dietetyczne. Podanie doustnej insuliny w okresie niemowlęcym ma „wytrenować” układ odpornościowy dziecka, tak aby nie uruchamiał reakcji immunologicznej przeciwko komórkom beta trzustki i nie powodował ich destrukcji. Skuteczność immunomodulacji za pomocą antygenów podawanych doustnie w okresie niemowlęcym potwierdzono w badaniu wykazującym znaczną redukcję alergii na orzeszki ziemne⁹.

Do badania POInT włączane są dzieci pomiędzy 4 a 7 miesiącem życia, z potwierdzonym na podstawie badania przesiewowego w Instytucie Matki i Dziecka >10% ryzykiem zachorowania na wczesną fazę cukrzycy typu 1 do 6 r.ż. Niemowlęta losowo otrzymują doustnie insulinę lub placebo. W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono hipoglikemizującego ani alergicznego działania insuliny podawanej doustnie. Dzieci przez 3 lata będą leczone insuliną, u każdego dziecka w trakcie leczenia będą regularnie wykonywane badania oceniające obecność przeciwciał przeciw komórkom beta trzustki. W razie wykrycia wczesnej fazy cukrzycy typu 1 dziecko będzie miało zapewnioną bezpłatną specjalistyczną opiekę

Jaki jest cel badania POInT (Primary Oral Insulin Trial)?

Potencjalne korzyści z udziału w badaniu POInT (Primary Oral Insulin Trial)

Ośrodki biorące udział w projekcie:

■ Rozpoznanie cukrzycy u małego dziecka jest trudne, co jest przyczyną opóźnienia diagnozy i największej liczby dzieci do 3. r.ż. z cukrzycową kwasimą ketonową (około 70%) przy rozpoznaniu cukrzycy¹⁰. Część dzieci przyjmowanych jest w stanie ciężkim i wymagają leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej. Potwierdzenie wczesnej fazy cukrzycy u dziecka umożliwi wdrożenie odpowiedniego leczenia, dzięki temu zapobiegniemy rozwojowi cukrzycowej kwasicy ketonowej. Badania wskazują na związek pomiędzy kwasimą ketonową przy rozpoznaniu cukrzycy a gorszym wyrównaniem cukrzycy w obserwacji wieloletniej.

Stale wzrasta liczba dzieci chorych na cukrzycę typu 1¹¹, być może prewencja pierwotna jest szansą na uniknięcie choroby, być może na późniejszy rozwój pełnoobjawowej cukrzycy. Na pewno udział w badaniu zapewni szybkie rozpoznanie wczesnej fazy cukrzycy typu 1, wdrożenie odpowiedniego leczenia i uniknięcie cukrzycowej kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu choroby, co da szansę na lepsze efekty długoterminowego leczenia.

- Instytut Matki i Dziecka
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa
- prowadzi badanie przesiewowe noworodków
- Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny
im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego
Kliniczny Oddział Diabetologii Dziecięcej
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
- prowadzi badanie POInT

¹ Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group (2012) Age- related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. Diabetologia 55(7): 1937-43

² Kimpimaki T, Kulmala P, Savola K, Kupila A, Korhonen S, Simell T, Ikonen J, Simell O, Knip M (2002) Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. J Clin Endocrinol Metab 87: 4572-4579

³ Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, Ikonen J, Lernmark L, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Simell OG, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Bonifacio E; TEDDY Study Group (2015). The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. Diabetologia. 58(5): 980-7.

⁴ Ziegler et al: Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. JAMA. Vol 309, No. 23, 2013

⁵ Walter M et al. IDDM2/ insulin VNTR modifies risk conferred by IDDM1/HLA for development of Type 1 diabetes and associated autoimmunity. Diabetologia 46: 712-720, 2003

⁶ Vafiadis P et al. Insulin expression in human thymus is modulated by INS VNTR alleles at the IDDM2 locus. Nature Genetics 15: 289-292, 1997

⁷ Zhang ZJ et al. Suppression of diabetes in nonobese diabetic mice by oral administration of porcine insulin. Proc Natl Acad Sci U S A 88: 10252-10256, 1991

⁸ Ziegler AG et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes - The Global Platform for the Prevention of Autoimmune Diabetes (GPPAD) perspectives. Mol Metab. 2016 Feb 22;5(4):255-262.

⁹ Du Toit G et al. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. N Engl J Med. 2016 Apr 14;374(15):1435-43.

¹⁰ Szybowska A et al. High incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes among Polish children aged 10-12 and under 5 years of age: A multicenter study. Pediatr Diabetes. 2017 Dec;18(8):722-728.

¹¹ Szalecki M et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2018 Feb;34(2).

więcej informacji: www.swiatbezjedynki.pl i www.gppad.org



Globalna Platforma ds. Zapobiegania
Cukrzycy Autoimmunizacyjnej



Instytut
Matki i Dziecka



Samodzielny
Publiczny Dziecięcy
Szpital Kliniczny