proLékaře.cz | 17.5.2024

Diabetes mellitus 1. typu: etiologie a epidemiologie

Ondřej Cinek, Zdeněk Šumník

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn
Diabetes mellitus 1. typu vzniká následkem autoimunitního procesu proti B-buňkám Langerhansových ostrůvků. Jeho incidence za poslední dekády dramaticky vzrostla i v populacích, které jsou geneticky stabilní – hledání negenetických faktorů, jejichž modifikací by bylo možno dosáhnout prevence diabetu, se tak stává velmi důležitým cílem. V článku diskutujeme trendy a periodicitu incidence diabetu, genetické a negenetické rizikové faktory. Za posledních 50 let se odehrála obrovská změna v expozici mikrobům a jejich antigenům. Zvláště antibiotika a zdokonalení hygieny a bezpečnosti potravin přispěly ke snížení mikrobiální expozice. To mohlo mít za následek vyšší riziko autoimunit a alergií. Výzkum infekčních příčin diabetu má historii dlouhou více než 40 let – začal sérologií, zaznamenal rozkvět s rozšířením metod PCR a nyní je poháněn studiemi celého mikrobiomu. Výsledky tohoto výzkumu jsou diskutovány v souvislosti s měnícími se rysy kojeneckého a dětského střevního mikrobiomu.

Klíčová slova: enterovirus – genetická asociace – HLA – hygiena – incidence – mikrobiom

Type 1 diabetes: etiology and epidemiology

Summary
Type 1 diabetes is a consequence of islet autoimmunity destroying the pancreatic beta cells. Its dramatic rise in incidence, having apparently non-genetic causes, has made it very important to investigate environmental factors whose modification could prevent the disease. Here we review the disease incidence trends and periodicity, the genetic susceptibility, and selected non-genetic risk factors. There has been an enormous change over the past five decades in the exposure to microbial agents and their antigens: in particular, the use of antibiotics and improvements in hygiene and food safety have contributed to a decrease in the microbial load which in turn might have caused an increased risk of autoimmunity and allergy. The research of infectious causes of diabetes started over 40 years ago using serology, it has boomed with the advent of PCR techniques and now it is fuelled by mass sequencing of the whole microbiome. Its results are discussed in connection with the changing landscape of infant and childhood gut flora.

Key words: enterovirus – genetic susceptibility – HLA – hygiene – incidence – microbiome

Úvod

Mluví-li se o etiologii a epidemiologii onemocnění diabetes mellitus 1. typu (DM1T), většinou jde o dětský DM1T. Je tomu tak proto z několika důvodů. DM1T v dětství je dobře diagnostikovatelná choroba – diagnosticky se většinou nelze zmýlit již po odběru anamnézy a provedení jednoduchých laboratorních vyšetření. Situace není komplikována žádnými jinými prevalentními typy diabetu, jako jsou v dospělosti DM2T nebo méně jasné subtypy diabetu jako např. LADA (o jehož skutečné existenci se stále vedou diskuse [1]). Z monogenních typů diabetu je diabetes mladistvých připomínající diabetes 2. typu (Maturity-Onset Diabetes of Young – MODY) – alespoň v našich končinách – relativně nečetný [2,3] a již po několika měsících terapie se často chová klinicky jinak než DM1T.

Tyto klinické vlastnosti dětského DM1T způsobily, že právě děti jsou věkovou skupinou, u níž víme nejvíce o epidemiologii choroby a o její přirozené etiopatogenezi. Právě u dětí se provádí největší část preventivních studií. Během let studia se zjistilo, že časné dětství je v patogenezi DM1T rozhodující, protože autoimunitní proces často začíná v prvních 2–3 letech života. To nabízí jedinečnou příležitost k pokusům o preventivní zásah.

DM1T je následek autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků. Hlavním faktorem destrukce je pravděpodobně celulární autoimunitní reakce proti některým ze specifických antigenů B-buněk [4]. Zúčastněné imunitní mechanizmy jsou velmi komplexní – to je jeden z důvodů, proč přes dekády výzkumu nebyla do

proLékaře.cz | 17.5.2024

dnešního dne objevena žádná dlouhodobá a bezpečná strategie prevence diabetu [5,6].

Epidemiologie dětského diabetu 1. typu

DM1T je choroba, které kontinuálně přibývá – jednak proto, že se zvyšuje její incidence, jednak proto, že se snižuje její mortalita. První z parametrů se dá relativně snadno měřit, čímž se stal hlavním nástrojem pro sledování výskytu choroby. Incidence diabetu je počet nových případů na jednotku času a jednotku zdrojové populace; vyjadřuje se nejčastěji na 100 000 dětí a rok. Protože mortalita na diabetes v dětském věku je v civilizovaných zemích zanedbatelná, znalost incidence nás informuje i o tom, kolik dětí s diabetem v populaci je: dá se přetavit v kumulativní incidenci, a tím v odhad prevalence. Je obecně známo, že incidence DM1T v dlouhodobé perspektivě stoupá.

Trendy incidence diabetu

Incidence dětského diabetu je sledována alespoň do nějaké míry po celém světě, data jsou známa dokonce i z afrického kontinentu [7–10]. Evropa je ve sledování incidence diabetu značně vpředu díky projektu EURODIAB, s excelentní časovou řadou incidence trvající nyní již více než 25 let, v mnoha státech nepřerušovanou. V České republice je incidence v posledních letech asi 22 případů na 100 000 a rok [11]. Na tuto hodnotu stoupla z 6,8 případů/100 000 dětí a rok v roce 1989. Data jsou známa díky celostátní dobrovolné nehonorované spolupráci dětských diabetologů v rámci Českého registru dětského diabetu. Ústav zdravotnických informací a statistiky dlouhé dekády produkoval čísla o výskytu dětského diabetu, která ani zdaleka neodrážela realitu a nebyla ani vnitřně konzistentní (např. prudké kontrasty v prevalenci i incidenci diabetu mezi kraji a roky), ale nyní probíhají změny vedoucí k produkci informací relevantních pro klinickou praxi i pro epidemiologii.

Z dlouhodobé perspektivy incidence stoupá v Evropě asi o 3 % ročně, děje se tak s výkyvy, období stagnace střídají ostřejší vzestupy [12–16]. Vzestup je více vyjádřen v zemích s původně nižší incidencí, zejména pak ve střední a východní Evropě. Nárůst je patrný zejména u nejmladších dětí, které z důvodu tohoto nárůstu tráví se svým diabetem delší celkové časové období. Nových případů DM1T přibývá v různých populacích různým tempem, navzdory tomu, že tyto populace jsou geneticky stabilní. Vzestup incidence diabetu má tedy na svědomí prostředí, tedy dosud nedefinované negenetické vlivy, kterým jsme se zvyšující se silou exponováni.

Výkyvy a periodicita incidence diabetu

Pokud jsou změny výskytu diabetu dány negenetickými vlivy, pak by nás mohly periodické a zejména cyklické změny incidence přivést ke kandidátním etiologickým faktorům. Zajímavým fenoménem je cyklická fluktuace incidence s periodicitou několika let – nejčastěji 4letou, ale i 5letou nebo 6letou. To by naznačovalo, že zásoba k diabetu vnímavých dětí se vyčerpává v jakýchsi vlnách. V našem registru byla zaznamenána jen velmi slabá cyklicita s periodou 4 roky, nicméně 2 německé registry, jeden švýcarský a jeden britský mají tento fenomén velmi výrazný ([12] a osobní komunikace mezi evropskými registry). Důvod víceleté cyklicity incidence je nejasný – ani klimatické vlivy [17], ani žádný z dobře prozkoumaných virů nemá takovouto periodicitu. Fenomén cyklicity ovšem připomíná to, co je známo již od prvních matematických modelů výskytu spalniček z 50. let 20. století [18]: o periodicitě infekce rozhoduje mimo jiné velikost komunity a též prostorové uspořádání a spojení mezi jednotlivými komunitami [19]. Je přitom překvapivé, jak málo obecně víme o periodicitě běžných infekcí, včetně těch, které jsou kandidáty na spouštěče nebo akcelerátory diabetu, jako jsou enteroviry a parechoviry. Je tomu tak patrně pro extrémní počet jejich sérotypů, v průměru zanedbatelnou patogenitu infekcí v poměru k jejich obrovskému výskytu a pro technickou náročnost podobných studií. Jediná nám známá studie cyklického výskytu autoimunitní choroby poukazující na též cyklicky se vyskytující infekční činitel tak zůstává zpráva o výskytu juvenilní idiopatické artritidy v Kanadě a její souvislosti s cyklicitou výskytu *Mycoplasma pneumoniae* [20].

Také necyklické hromadění případů DM1T je dobře známo, a to zejména při diagnóze. Patrně infekční vlivy akcelerují poslední preklinická stadia onemocnění. Takové hromadění je známo v podobě jakýchsi lokálních epidemií či podzimních vln nově diagnostikovaných případů [21–24]. O mnoho zajímavější je však hromadění případů v čase a místě při sérokonverzi proti ostrůvkovým protilátkám, markeru autoimunitního procesu proti B-buňce – jejich pozorování a testování je logicky omezeno na longitudinální prospektivní studie nebo na nepřímá sledování např. pomocí retrospektivních dat o školní docházce [25]. Dokonce existují i důkazy pro shlukování (clustering) dětí, u kterých se o hodně později vyvine DM1T, již při narození, což ukazuje na možný vliv faktorů působících buďto in utero nebo časně postnatálně [26]. Přes poměrně dlouhé úsilí nebylo ale prokázáno, že by sezonalita narození byla odlišná od nediabetické populace [27]. Změny v riziku diabetu podle měsíce narození by totiž ukazovaly na nějaké časné expozice v prvních měsících života, cosi podobného, co bylo popsáno pro riziko alergií a atopií.

Diabetici po diagnóze – sledování vývoje parametrů kompenzace

Incidenční registry – tedy ty, které zaznamenají vznik choroby a pak již pacienta nesledují – nejsou pro klinickou praxi užitečné. Pro rozhodování v oblasti zdravotnické politiky se jejich data zohledňují pouze v zemích s předvídavějšími politickými systémy, než je ten náš, a otázky po etiologii DM1T sledování incidence zodpovědět nedokážou.

Ve sběru dat o pacientech je proto po manifestaci vhodné pokračovat pro účely kontroly kvality terapie. Takové systémy byly dle průzkumu evropského projektu SWEET v roce 2012 k dispozici v 7 z 27 zemí EU (Švéd-

proLékaře.cz | 17.5.2024

sko, Dánsko, Finsko, Německo, Rakousko, Velká Británie a Belgie) [28]. Longitudinálním sledováním parametrů kompenzace je možné hodnotit úspěšnost jednotlivých terapeutických strategií a získat obraz o výskytu a časování různých komplikací. Sledování je nesmírně důležitým evolučním krokem – mezi důvody lze zdůraznit zlepšení organizace procesů, nebo možnost porovnání výsledků mezi jednotlivými centry a lékaři, jakkoli patrně registry nejsou pro zlepšování kvality péče využívány dostatečně [29].

Přibližně 10 let již funguje mezinárodní iniciativa SWEET zaměřená na kontrolu kvality péče a její systematické srovnávání pomocí anonymního longitudinálního registru dětských diabetiků [30]. Jedná se o původně evropskou iniciativu kombinující longitudinální sledování parametrů pacientů a jejich terapie s osobními kontrolními návštěvami pracovišť a kontrolou kvality stanovení HbA_{1c}.

Svým rozsahem je výjimečná a umožňuje sledovat mezinárodní rozdíly v efektivitě terapie vskutku v přímém přenosu. Je však omezena tím, že pro povolení účasti je třeba se starat o minimální počet 150 pacientů, mít své centrum adekvátně personálně zajištěné a je třeba investovat do poplatků za účast. Z naší země se nyní účastní 2 centra. Výsledkem účasti je zapojení do významné mezinárodní struktury, certifikace a možnost přímého srovnání s předními evropskými i světovými centry v oboru.

V Česku byl longitudinální anonymizovaný registr nazvaný Čenda založen v roce 2013 s cílem sledování a srovnávání terapeutických výsledků mezi ošetřujícími lékaři a centry. Iniciativa je budovaná diabetology a podporovaná Českou diabetologickou společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Nabízí proto rozumný kompromis mezi objemem zadávaných dat a validitou informací vycházejících z analýz. Ty jsou k dispozici z každoročních automaticky generovaných analytických zpráv, v nichž každý lékař vidí své terapeutické výsledky zvýrazněné na pozadí anonymních parametrů ostatních center a ambulancí. V současnosti (2017) jsou data sbírána 54 centry (diabetologickými ambulancemi) z celého Česka. Z těchto center se 8 stará o 100 či více dětských pacientů. Jednou ročně jsou anonymně analyzována následující data: typ diabetu, pH a autoprotilátky proti ostrůvkům při diagnóze, každoroční záznam o výšce, váze, krevním tlaku, počtu závažných hypoglykemií a ketoacidóz, údaje o tyreopatii, celiakii, mikroalbuminurii, screeningu retinopatie a použití kontinuálního monitoringu glykemií. K tomu jsou zadávána i veškerá měření HbA_{1c} u všech pacientů. V současnosti jsou analyzována data za prvních 5 let trvání registru – asi nejvýznamnějším výsledkem je jasný průkaz poklesu hladin HbA_{1c} průměrně o 1,4 mmol/mol/rok bez toho, aby se zvyšovala frekvence akutních komplikací diabetu.

Etiologie diabetu 1. typu

DM1T je typický příklad polygenního multifaktoriálního onemocnění. Je to choroba multifaktoriální proto, že se v patogenezi setkávají jak genetické, tak negenetické vlivy, které spolu složitým a dosud ne zcela jasným způsobem interagují. Polygenní je proto, že na vnímavosti (míře rizika) se podílí mnoho desítek genů. Je to polygenní choroba s prahovým efektem a dichotomickým diskontinuálním znakem: pacient diabetes buďto má, nebo nemá, diagnóza je určena glykemickými kritérii. Tradičně se má za to, že genetické faktory jsou zodpovědné za přibližně jednu polovinu rizika a negenetické za tu zbylou. Taková aproximace je však velmi zjednodušující, ačkoli pochází ze studií familiárních případů DM1T. Poměr mezi genetickou a negenetickou složkou etiologie je případ od případu odlišný, je závislý na populaci, věku a na mnoha dalších faktorech.

DM1T vzniká následkem autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. Autoprotilátky proti složkám B-buněk jsou pouhé markery procesu. Nepůsobí destrukčně, což je asi nejpřesvědčivěji doložitelné tím, že děti diabetických matek netrpí inzulitidou, ačkoli byly in utero exponovány mnohdy vysokým titrům: naopak jsou takové děti proti pozdějšímu rozvoji inzulitidy patrně do jisté míry chráněny [31]. B-buňky jsou však ničeny jinými mechanizmy – kontaktní indukcí apoptózy i přímo granzymy a perforiny vylitými z T-lymfocytů.

Ačkoli se u rozvinuté inzulitidy dá detekovat velký počet různých autoprotilátek, praktického využití se díky své solidní senzitivitě a prediktivním hodnotám dostalo pouze 4 testům. V dětství jsou nejdůležitější autoprotilátky proti inzulinu a proti GAD65 (dekarboxyláze kyseliny glutamové). Posléze na ně často navazuje pozitivita anti-IA-2 (antigen odvozený z tyrozin fosfatázy ostrůvků) a anti-ZnT8 (protilátky proti zinkovému transportéru); obě mohou být přítomny u malého procenta pacientů i samostatně. Protilátkové markery jsou užitečné k předpovědi progrese onemocnění od asymptomatické autoimunitní inzulitidy k manifestovanému diabetu v rámci definovaných studií. Jsou užitečné jako pomoc při stanovení typu diabetu, pro což existuje i české doporučení [32].

Genetika diabetu 1. typu

Dědičnost predispozic k DM1T je nezpochybnitelná: konkordance mezi jednovaječnými dvojčaty se pohybuje v různých studiích od 23 % do 53 %, zatímco u dizygotních dvojčat je to od 2,5 % do 11 % [33,34]. Rizikem diabetu u sourozenců diabetického dítěte je podstatně vyšší než riziko DM1T v obecné populaci – klasické studie uvádějí asi patnáctinásobný rozdíl.

Na základě pozorování rizik byl už před skoro 30 lety navržen model, podle kterého je diabetes vázán na **jeden hlavní lokus s několika lokusy menšího významu, které působí epistaticky** [35]. Tím hlavním lokusem je hlavní histokompatibilní komplex (Major Histocompatibility Complex – MHC; u lidí Human Leukocyte Antigens – HLA). Riziko přinášené tímto komplexem je pak modifikováno variantami v dalších genech, ať už jsou to geny dlouho známé (inzulinový gen, geny *CTLA4*, *PTPN22*, *IFIH1*) nebo lokusy, které byly objeveny nedávno a o příčině jejich aso-

proLékaře.cz | 17.5.2024

ciace nevíme zatím nic. Podíl MHC na genetickém riziku diabetu se odhaduje na polovinu; zbytek genetického rizika je rozdroben mezi geny menšího významu, z nichž mnohé byly objeveny díky celogenomovým asociačním studiím během poslední dekády [36].

HLA jako hlavní determinant rizika DM1T

HLA 2. třídy je z hlediska rizika DM1T nejvýznamnější. O jeho vlivu byly napsány stovky publikací; excelentní přehledový článek zaměřený na HLA a diabetes je např. [37]. Pro europoidní populace je typický rizikový vliv haplotypů HLA-DQB1*03:02-DQA1*03-DRB1*04 a DQB1*-02-DQA1*05-DRB1*03 a ochranný vliv haplotypů nesoucích alelu HLA-DQB1*0602 (tab.).

Genetická asociace DM1T v české dětské populaci [38] nevykazuje nijak zásadní odchylky od běžné situace jinde v Evropě. Naše obecná populace (tj. populace bez prvostupňových příbuzných s DM1T) je rozrůzněna v riziku diabetu přibližně o 3 dekadické řády. Interpretace těchto čísel je poměrně zásadní: pokud víme, že průměrná prevalence DM1T v dětství je přibližně 0,05–0,1 %, pak i riziko stonásobně zvýšené proti populačnímu průměru najednou nevyhlíží tak hrozivě: je to pro prostě absolutní riziko něco přes 5 %.

Jinak je tomu u prvostupňových příbuzných diabetických pacientů, u této skupiny jej základní hladina rizika pochopitelně vyšší (cca 3–7 %, dle druhu příbuznosti s diabetickým probandem). Pak i absolutní prediktivní hodnota rizikových genotypů je podstatně vyšší.

Je zajímavé vidět, že repertoár alel HLA je spojen i s úrovní rizika diabetu v dané populaci. V Evropě existuje známý gradient incidence diabetu – paralelně s ním je ale pozorovatelný i gradient výskytu genotypů rizikových pro DM1T. Ronningen et al [39] srovnali incidenční data studie EURODIAB a data o rozložení genotypů HLA-DQB1 a HLA-DQA1 v obecné populaci z 11. HLA workshopu. Pozorovali, že výskyt DM1T u dětí koreluje s výskytem rizikových genotypů HLA-DQ2/DQ8 (HLA-DQB1*02-DQA1*05/DQB1*0302-DQA1*03) a DQ4/DQ8 (DQB1*0402-DQA1*04/DQB1*0302-DQA1*03). Naopak nenalezli žádnou podobnou korelaci pro výskyt genotypů, které jsou známy jako ochranné (genotypů nesoucích alelu DQB1*0602).

Non-HLA geny a riziko DM1T

HLA dokáže vysvětlit asi 50 % dědičnosti diabetu. O zbytek dědičnosti se dělí množství genů s vlivem mnohem menším, než je vliv HLA. Takové geny se slabší asociací byly odhaleny buďto testováním kandidátních lokusů nebo během poslední dekády celogenomovými asociačními studiemi [36]. Celogenomové asociační studie jsou obrovské projekty testující vzorky tisíců až desetitisíců pacientů a kontrol na reprezentativní výběr polymorfizmů v genomu. Takový přístup není náchylný k falešné pozitivitě ani negativitě – tedy pokud je počet pacientů a kontrol a jejich výběr adekvátní. K dispozici jsou statistické metody, které spolehlivě korigují hladinu signifikance na obrovský počet testů, který je na každém vzorku prováděn.

Níže je uvedeno několik příkladů non-HLA genů asociovaných s diabetem. Ilustrujeme tím, jak heterogenní dokáží být příčiny genetické asociace s diabetem. Inzulinový gen je asociován proto, že je to sám kauzativní antigen; geny *CTLA4*, *PTPN22* a *IL2RA* proto, že se podílejí na síle imunitní odpovědi; *IFIH1* proto, že jde o gen detekující virovou infekci buňky; gen *FUT2* má patrně vliv na bakteriální osídlení a propustnost střeva.

Inzulinový gen (*INS*) byl logickým kandidátem pro vyšetřování v asociačních studiích hned po HLA, jeho sekvence byla známa už od roku 1980 [40]. Sama kódující oblast není polymorfní, ale před ní leží v inzulinovém genu oblast VNTR (variabilní počet tandemových opakování). Alely jedné z jeho délkových tříd (krátké alely třídy I) jsou pozitivně asociovány s rizikem DM1T, kdežto dlouhé alely třídy III jsou asociovány negativně – tato asociace je známa již přes 30 let [41]. Polymorfizmus modifikuje riziko DM1T prostřednictvím míry exprese inzulinu v thymu, v němž se ustavuje primární tolerance vůči vlastním antigenům. Alely delší třídy III se exprimují podstatně více (2–3krát) než alely kratších tříd a tato vyšší exprese upevní primární toleranci lépe.

Gen *CTLA4* (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) kóduje protein velmi úzce se podílející na regulaci aktivace T-lymfocytů: CTLA4 snižuje aktivitu T-lymfocytu. Jeho polymorfizmus + 49A > G je s DM1T jasně asociován, ale pravděpodobně je to pouhý marker, protože není možné najít žádný funkční důvod pro jeho asociaci [42–44]. Není proto vyloučeno, že etiologickým činitelem je s ním vázaný polymorfizmus CT60, který rozhoduje o zastoupení membránové vs rozpustné formy proteinu.

Gen *PTPN22* (Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22) kóduje lymfoidně specifickou fosfatázu, jednu z četných tyrozinových fosfatáz, které jemně regulují signalizaci v T-lymfocytu. Je silným negativním regulátorem T-buněčné odpovědi. Četné studie ukazují asociaci polymorfizmu *C1858T* (kódujícího záměnu aminokyselin Arg620Trp) s DM1T [45] i jinými autoimunitami [46–48]. Je druhý hned po HLA co do šíře asociace s různými autoimunitními chorobami. Je zajímavé, že mechanizmus

Tab. Haplotypy HLA 2. třídy, které jsou nejvýrazněji asociované s rizikem DM1T nebo ochranou před DM1T

haplotyp HLA	jiné názvy (sérologická nomenklatura, asociované DR alely)	vliv na riziko DM1T
DQB1*03:02-DQA1*03-DRB1*04	DQ8; DR4	silně rizikový
DQB1*02-DQA1*05-DRB1*03	DQ2; DR3	rizikový
DQB1*06:02-DQA1*0103-DRB1*15:01	DQ6; DR2	dominantně ochranný

proLékaře.cz | 17.5.2024

této asociace je dosud nejasný, protože jsou pro ni k dispozici dvě zcela protichůdná vysvětlení.

Gen *IFIH1* kóduje intracytoplazmatický detektor dvouřetězcové RNA. Ta je v eukaryotní buňce markerem virové infekce, protože vzniká při replikaci pikornavirů a některých dalších RNA virů. Odpovědí na přítomnost dvouřetězcové RNA je indukce interferonů 1. třídy a navození protivirového stavu v dané buňce i v buňkách okolních. Tuto odpověď zahajuje molekula MDA5, produkt genu *IFIH1*. Ten má jeden častý a několik vzácných polymorfizmů. Jejich asociace s diabetem, roztroušenou sklerózou a s Gravesovou chorobou je prvním nepřímým důkazem spojitosti virových infekcí s imunopatologií autoimunitních onemocnění [49–51].

Velice zajímavý je gen *FUT2*, jehož asociace s DM1T byla nedávno objevena právě díky celogenomovým asociačním studiím [52]. Gen *FUT2* kóduje fucosyltransferázu, která syntetizuje v sekrečním epitelu a na střevních buňkách H antigen – to je glykoproteinový antigen, který je základem krevní skupiny 0 a z něj se syntetizují antigeny krevních skupin A a B. V tomto genu existují 2 prevalentní polymorfizmy, které jej činí nefunkčním – homozygoti nebo složení heterozygoti pro tyto varianty jsou pak nonsekretory, což znamená, že ve slinách či střevě neexprimují krevní skupinu systému AB0, zatímco na erytrocytech antigeny nejsou. Přítomnost takovýchto nulových variantních polymorfizmů je z evolučního hlediska výhodná proto, že AB0 antigeny fungují často jako receptory pro bakterie a viry, takže nonsekretoři jsou částečně nebo úplně rezistentní k různým mikrobům – noroviru, rotaviru, enterotoxické *Escherichia coli* a některým dalším bakteriím. Nonsekretoři mají lehce zvýšené riziko DM1T [52] a také progredují rychleji k DM1T [53]. Mechanizmus efektu nonsekretorství není dosud spolehlivě objasněn – teorie nabízejí např. modifikaci střevního mikrobiomu [54] – tento fenotyp vede k odlišnému zastoupení bifidobakterií ve střevě jedince [55]. Navíc i kojené děti matek-nonsekretorek se liší od dětí sekretorek (z důvodu odlišného složení sacharidů mateřského mléka) zastoupením střevních bifidobakterií a streptokoků [56]. Fenotyp nonsekretorství tedy sice chrání proti určitým závažným virovým a bakteriálním infekcím, ale současně stejný mechanizmus vede k porušené adherenci či výživě běžných komenzálních bakterií. Zde je možné vidět, jak podobně jako gen *IFIH1* je spojnicí mezi diabetem a viry, gen *FUT2* se zdá analogicky spojovat diabetes a bakteriom.

Kdy geneticky vyšetřovat?

Vyšetřování HLA nebo inzulinového genu s cílem provést diferenciální diagnostiku DM1T od jiných typů diabetu je eticky nepřípustné; je nutné mít na paměti, že i ten nejrizikovější genotyp je nesen především zdravými lidmi, a potom teprve diabetickými pacienty. Pozitivní prediktivní hodnota nejspecifičtější kombinace markerů pro DM1T je v naší obecné dětské populaci pouhých 6 % – to je dosaženo kombinací typizace HLA 2. třídy a genotypizace několika jednonukleotidových polymorfizmů v non-HLA genech. Toto číslo znamená, že pokud vydělíme z obecné populace ty, kteří nesou z hlediska DM1T tu zcela nejrizikovější definovatelnou kombinaci polymorfizmů HLA, inzulinového genu a PTPN22, dostane 6 % dětí z této skupiny DM1T a zbylých 94 % těchto „nejrizikovějších" dětí zůstane zdrávo. Tato čísla z naší populace jsou podobná datům publikovaným odjinud [57]. Protože kontrast mezi relativním a absolutním rizikem a koncept pozitivní a negativní prediktivní hodnoty testu je obtížné pochopit a je velmi často zásadně dezinterpretován, je zcela nevhodné genetické testy v běžné klinické praxi provádět [58]. Pokud je třeba zjistit, zda u někoho probíhá (pre-) diabetická autoimunita, je namístě vyšetřit autoprotilátky (proti GAD, IA2, inzulinu, popř. ZnT8).

Složitější je otázka, zda vyšetřovat příbuzné diabetiků. Prevence DM1T není v současnosti možná [6]. Neexistuje žádný bezpečný a efektivní způsob, o kterém by bylo známo, že oddaluje nástup diabetu při běžící inzulitidě nebo snižuje podíl pacientů s inzulitidou mezi jedinci s vysokým genetickým rizikem. To znamená, že jakékoli pokusy o předpověď DM1T, včetně příslušného genetického vyšetřování, by měly probíhat v rámci definovaných výzkumných studií – studie musí mít svůj protokol, být schválena etickou komisí a institucionální vědeckou radou a v případě intervence i registrována. Vyšetřovaní by si měli být vědomi omezeného dosahu získaných údajů. Interpretace výsledků musí být prováděna řádně s ohledem na charakter dědičnosti diabetu a s ohledem na současné omezené možnosti genetiky i imunologie. Zejména je nepřípustná jakákoli zjednodušující dichotomizace na ty, kteří genetické riziko „mají" a na ty, kteří je „nemají".

Negenetické příčiny diabetu 1. typu

Negenetické příčiny jsou za DM1T zodpovědné asi z poloviny. Na rozdíl od genetické etiologické poloviny je tato negenetická polovina roztříštěna na drobné dílky, které se patrně značně liší dle etnického původu, životních podmínek, ročního období atd. Neexistuje žádný známý negenetický faktor, jehož efekt by byl alespoň vzdáleně tak silný jako efekt HLA mezi vlivy genetickými. 50 let výzkumu nepřineslo zatím nic, čeho bychom se měli vyvarovat, nebo co bychom naopak měli vyhledávat, abychom se DM1T vyhnuli.

Na rozdíl od genetických faktorů, v kterých se dá využít paralelních vyšetřovacích metod, které pokryjí celý genom, u vlivu prostředí jsme z celkem pochopitelných důvodů odkázáni na identifikaci možných kandidátních faktorů a na testování jejich vlivu ve více či méně adekvátních observačních studiích. Intervenčních studií se dočkaly pouze nečetné kandidátní vlivy.

Většina měřitelných faktorů jsou jen indikátory nebo proxy measures pro jiné, kauzální faktory, které jsou buďto neměřitelné nebo měřitelné s krajními obtížemi. Primární kauzální faktory skrývající se za těmito indikátory budou patrně hlavně infekční vlivy a vlivy stravy.

Metodicky je velká část publikovaných prací problematická. Jedná se zejména o studie případů a kontrol,

proLékaře.cz | 17.5.2024

s kontrolami mnohdy nepodobnými případům a měřené veličiny jsou zhusta ovlivněny podstatným zkreslením. Jen málo světových studií je longitudinálních, sledujících děti od jejich narození až po dospělost. Tak je možné studovat již vznik ostrůvkové autoimunity, nikoli až diabetu. Nicméně i u takovýchto velmi dobře provedených observačních studií existuje problém, a to jejich generalizace: aby se dala pozorovat inzulitida a diabetes, jsou zde zpravidla děti s podstatně zvýšeným genetickým rizikem DM1T, které nemusejí být stejné jako děti s nižším stupněm rizika.

Velikost odhalené asociace jednotlivých negenetických vlivů je nesrovnatelně nižší než asociace genetických faktorů. Zatímco riziko asociované s expozicí i silným negenetickým vlivům je zpravidla v řádu mezi 1/2 a 2 (od poloviny do dvojnásobku), riziko genetické nám rozrůzňuje populaci na škále 3 či 4 dekadických řádů (tedy 2 jedinci se mohou lišit genetickým rizikem 10 000krát). Logicky z toho plyne, že identifikace negenetických vlivů bude vhodná spíše z hlediska poučení o mechanizmech patogeneze než z hlediska efektivní možnosti prevence. V této souvislosti je důležité, že rodiče malých pacientů nemohli ničím známým rozvoji diabetu ani zabránit, ale ani jej podstatně urychlit – není proto nutné zpytovat svědomí ohledně známých rizikových faktorů, protože ani jejich celkový aditivní efekt není srovnatelný s efektem genetických vlivů.

Kdo jsou ti „pacienti navíc"?

Jak jsme uvedli, incidence diabetu stoupá, což znamená, že větší proporce z obecné populace se stane během svého života DM1T. Protože je populace geneticky stabilní, musejí být za nárůst zodpovědné expozice vlivům prostředí. Na koho ale působí? Je to tak, že diabetes dostává více lidí z těch geneticky nejrizikovějších kategorií? Nebo se incidence zvyšuje ve vrstvách genetického rizika paralelně? Nebo naopak přibývá pacientů mezi nositeli „nerizikových" genotypů? Pokud se vliv negenetických faktorů opravdu posílil, bylo by logické, kdyby přibývalo pacientů mezi lidmi nesoucími méně rizikové genotypy. Čím vyšší je tlak prostředí směrem k rozvoji diabetu, tím nižší by mělo být zastoupení rizikových genotypů mezi diabetiky, protože diabetes budou dostávat i geneticky méně predisponovaní jedinci. Vliv genetických faktorů za léta patrně opravdu oslabil. Finská studie [59] srovnala genetické faktory mezi skupinami pacientů diagnostikovaných v letech 1939–1965 („starší" skupina) a skupinou 1999–2001 („současná" skupina). Ve „starší" skupině vs oproti „současné" skupině bylo signifikantně více rizikového haplotypu DR4-DQB1*0302 (77 % proti 71 %) a rizikového haplotypu DR3-DQB1*02-DQA1*05 (49 % proti 41 %). Naopak, „starší" skupina měla méně protektivního haplotypu DR15-DQB1*0602 (0,3 % proti 2,6 %) a protektivního haplotypu DR*1301-DQB1*0603 (1,9 % proti 4,9 %). Obdobná britská studie [60] srovnávala genetické faktory se skupinou nositelů zlaté medaile za 50 let s DM1T a „současnou" skupinou pocházející z dětí manifestovaných v letech 1985–2002. Autoři nalezli výrazný rozdíl v zastoupení nejrizikovějšího genotypu DR4-DQA1*03-DQB1*0302/DR3-DQA1*05-DQB1*02 mezi „starší" (47 %) a „mladší" (35 %) skupinou, nicméně nenalezli rozdíl v zastoupení protektivního haplotypu DR15-DQB1*0602.

Mikrobi a vznik diabetu 1. typu

Měnící se expozice mikrobům

V posledních dekádách jsme svědky i nedobrovolnými aktéry dramatické změny v expozici mikrobům a jejich antigenům. Je nesporné, že se v poslední generaci zásadně snížila infekční zátěž dětí. Stalo se tak díky zvýšeným standardům hygieny včetně hygieny potravin, díky širokému užití antibiotik a díky změnám v očkování. Je možné, že imunitní systém – nemaje lepšího cíle – reaguje proti autoantigenům. O tom hovoří tzv. hygienická hypotéza; to je relativně vágně formulovaná hypotéza o tom, že zmenšující se rodiny, menší expozice přírodním infekčním vlivům a mikrobům a zlepšující se hygiena mají souvislost s alergiemi a autoimunitami. Patrně poprvé ji formuloval slavný epidemiolog David Strachan ve svém článku o senné rýmě z roku 1989 [61] a od té doby je opakovaně zmiňována v různém kontextu, včetně DM1T (např. [62]). Hlavní důkazy pro takovouto roli (nepřítomných) mikrobů na vzniku autoimunity vedoucí k DM1T jsou důkazy nepřímé: mnohé výzkumné skupiny se domnívají, že toto je mechanizmus vyššího výskytu DM1T u dětí, které nechodily do školky, které nemají sourozence nebo ve své blízkosti jiné děti, které mají starší matky, ale i třeba mechanizmus ochranného efektu, který proti vzniku diabetu má (alespoň v jedné studii) časná expozice psu v domácnosti [63].

Hygienická hypotéza je špatně testovatelná, ale dobře vysvětlitelná jak odborné, tak laické veřejnosti. Je např. známo, jak se silně liší sousední populace ruské Karelské republiky od finské Karélie v incidenci diabetu (asi sedminásobně více na finské straně) [64], ale i v expozici infekčním vlivům (na straně ruské jsou dramaticky vyšší indikátory séropozitivity proti běžným agens jako *Helicobacter pylori*, virus hepatitidy A a další) [65,66]. Podobně lze srovnávat incidence na národní úrovni proti různým indikátorům (např. hrubý národní produkt, hustota osídlení, zeměpisná šířka, klimatické indikátory) [67] – takovéto ekologické studie mohou sloužit pouze ke generování hypotéz, nikoli k jejich testování. Stejně tak i sledování časových trendů incidence DM1T spolu s vybranými indikátory hygienicko-epidemiologickými nám může spíše pomoci připravit testovatelné hypotézy než opravdu poskytnout vysvětlení.

Jaké expozice mikrobům se mění v čase? Příkladem může být např. změna v expozici mykobakteriím. Mykobakteriální stěna je velmi efektivním zdrojem antigenů, které vyvolávají T-buněčnou odpověď [68]. V posledních 50 letech celková zátěž těmito antigeny dramaticky poklesla v souvislosti se dvěma událostmi. První z nich je vybití stád tuberkulózního skotu na konci 60. let minulého

proLékaře.cz | 17.5.2024

století, čímž se eliminovala mrtvá pasterizovaná mykobakteria z mléka – ta předtím poskytovala solidní antigenní stimulaci. Druhou událostí, či spíše řetězcem událostí, byly stálé změny v očkování proti tuberkulóze. Měnily se očkovací látky, jejich dávky, schémata očkování, časování a indikace s kontraindikacemi. Celková zátěž mykobakteriemi se ovšem postupně snižovala, jak lze i vyčíst ze snižujícího se počtu zárodků v dávce vakcíny [69]. Je zajímavé, že již v roce 1994 se na základě tehdejších experimentů na zvířatech a díky porozumění mechanizmům patogeneze ostrůvkové autoimunity a prediabetu objevily návrhy na intervenci pomocí BCG vakcíny, která by mohla poskytnout tolerogenní signál [70]. Existují celkem 3 studie, které se o tento druh intervence pokoušely, ale ani jedna nedosáhla klinicky signifikantního výsledku (přehledná práce s recentním výčtem těchto i dalších intervenčních studií je např. [6]).

Obdobně se snížila expozice některým virům. Jednou z oblíbených teorií bylo donedávna, že za nižší expozici virům, a tím i menší výchovu imunity – může mimo jiné i náhrada živé Sabinovy vakcíny proti poliomyelitis vakcínou inaktivovanou Salkovou. Logické to je, děti se živou vakcínou očkovaly opakovaně a přenos v komunitě zajišťoval každoroční (nedobrovolné) přeočkování. Recentní finská otevřená intervenční studie ovšem neprokázala, že by návrat k živé poliovirové vakcíně měl jakýkoli efekt na frekvenci ostrůvkové autoimunity [71].

Jiné vakcíny naopak nově přibývají – recentním příkladem je vakcína Pandemrix s adjuvans AS03 proti chřipce A(H1N1)pdm09. Tato vakcína byla asociována s poměrně značným zvýšením výskytu narkolepsie [72] (nyní považované za autoimunitní chorobu mozku). Není však zcela jasné, zda za narkolepsii mohla opravdu vakcína [73], a pokud ano, zda je zodpovědný spíše virový antigen nebo adjuvans [74]. V této situaci byly provedeny 3 velmi zajímavé exaktní studie o výskytu diabetu vzniklého v souvislosti s chřipkovou pandemií 2009–2010. První z nich studovala výskyt diabetu ve Švédsku v souvislosti s vakcinací proti pandemické chřipce. Nalezla zvýšení incidence diabetu na hranici statistické signifikance, které bylo asociováno s touto vakcinací [75]. V této souvisosti je nutně mít na paměti omezení, která jsou vlastní obdobným studiím, zejména pak to, že vakcinace i epidemie probíhaly paralelně. Je také třeba podotknout, že bylo prováděno mnohonásobné testování, takže hraniční signifikance na nominální úrovni p = 5 % by korekci na mnohonásobné testování nepřežila. Uklidňující je, že celonárodní studie z Norska neukázala po této vakcinaci vůbec žádnou změnu incidence diabetu [76].

V této souvislosti je mnohem překvapivější – a pro odpůrce očkování bezesporu nepříjemné – že sama chřipka, pokud se jednalo o laboratorně potvrzenou infekci, byla asociována s přibližně dvojnásobným zvýšením rizika následného DM1T v relativně dlouhém, několikaletém horizontu [77]. Dosud provedené studie nedovolují odlišit, zda by mohlo jít o efekt právě tohoto kmene viru chřipky, či zda se jedná o obecnou vlastnost viru chřipky či dokonce respiračních onemocnění jako takových. V každém případě je z analýzy v této práci zřejmé, že se jedná o infekce těžší, které vedou k laboratornímu vyšetřování.

Bakteriom a metody jeho studia

Mikrobiom je souhrn všech mikrobů žijících na daném místě – v tomto případě v dětském střevě. Mikrobiom se skládá z **bakteriomu** (souhrnu všech bakterií, což je zpravidla nejpočetnější a nejobjemnější složka střevního mikrobiomu), **viromu** (souhrnu virů, zejména se jedná o bakteriofágy) a **mykobiomu** (všechny houby a kvasinky, velmi malá složka střevního mikrobiomu). Někteří autoři recentně přidávají i parazitom, tedy množinu genomů parazitů, zejména těch jednobuněčných.

Bakteriom je studován zejména tzv. profilováním: pomocí PCR reakce je namnožen úsek bakteriální ribozomální DNA, který nese taxonomickou informaci, a sekvenován v paralelním sekvenátoru nové generace. Protože jsou použity primery, které jsou zakotveny v konzervativní oblasti, je amplifikován příslušný úsek všech bakterií ve vzorku. Postup je – přes použití velmi sofistikovaných přístrojů a dlouhý protokol – relativně jednoduchý. Spolu se snadností odběru stolice to vedlo k rozšíření bakteriomových studií někdy relativně pochybného designu a variabilní kvality statistického zpracování dat.

Bakterie jsou podstatnou složkou stolice. Střevo je vlastně velký bioreaktor obsahující složitý systém vzájemně se ovlivňujících mikrobů. Hypotézy navrhují, že dysbióza (nerovnováha ve složení mikrobiomu) může mít za následek porušení střevní bariéry, zvýšení permeability a následně průnik antigenů přes sliznici. Jak tento průnik vede k diabetu, není dobře specifikováno. Do poloviny roku 2018 bylo publikováno asi 20 studií bakteriomu v souvislosti s různými stadii autoimunitní inzulitidy či dětského DM1T. Žádné dvě se jasně neshodly na jednom organizmu nebo jasně ohraničené skupině bakterií, které by zvyšovaly nebo snižovaly riziko autoimunitní inzulitidy a následného diabetu. Těžiště studií spočívalo v severní Evropě, zejména ve Finsku (přehledný článek např. [78], plus několik později publikovaných recentních článků, včetně naší společné práce s africkými a asijskými diabetology [79–81]).

Na podzim roku 2018 byly publikovány 2 zásadní práce [82,83] z velmi rozsáhlé studie TEDDY, které od narození sledují několik tisíc dětí s vysokým genetickým rizikem diabetu. Práce analyzovaly přes 10 000 vzorků stolice nejen pomocí profilování bakteriomu, ale i pomocí metagenomického sekvenování, jež je schopno identifikovat všechny přítomné bakteriální geny, a tím odpovídat na otázky po funkční kapacitě bakteriomu. Vzorky pocházely od 532 párů případu (ostrůvková imunita, popř. progredující až k DM1T) a blízce vyrovnané kontroly. Autoři pozorovali postupný vývoj střevního bakteriomu směrem k vyšší různosti, děti dosahovaly stabilního mikrobiomu okolo 3. roku věku – ten se nelišil mezi kontrolami a dětmi, u kterých se později rozvinula ostrůvková autoimunita. Vývoj se do jisté míry lišil dle způsobu porodu (císařský řez vs vaginální porod), dle geografického původu, podle kojení, zavádění pevného

proLékaře.cz | 17.5.2024

příkrmu, terapie antibiotiky, počtu starších sourozenců a dokonce i přítomnosti chlupatých domácích mazlíčků v rodině. Tyto prediktory byly asociované pouze s taxonomickými veličinami (tedy složením mikrobiomu co do druhů a rodů). Nebyly – až na kojení – asociovány s funkční kapacitou střevního mikrobiomu: to naznačuje, že je snadněji ovlivnitelné, jací konkrétní mikrobi ve střevě jsou, než to, jakých všech metabolických funkcí je masa mikrobiomu schopna jako celek. Zdá se tedy, že děti si vytvoří z dostupných mikrobů jakýsi repertoár funkcí, který ovšem zastávají u různých dětí různí mikrobi. Tento repertoár se ve studii TEDDY mezi případy s ostrůvkovou autoimunitou a kontrolami nijak dramaticky nelišil. Nejvýznamnějšími odlišnostmi byly hraniční nálezy vyšší produkce mastných kyselin s krátkým řetězcem (zejména butyrátu) u kontrol. Butyrát je prospěšný regeneraci enterocytů a má ve střevě i imunomodulační účinek. Ačkoli se jedná o největší studii svého druhu, většina nalezených taxonomických a funkčních signálů získaných testováním asociace s ostrůvkovou autoimunitou nebo diabetem byla slabá, a to jak velikostí efektu, tak jeho statistickou signifikancí. Je zřejmé, že stejně jako každá nová technika, i metagenomika a profilování bakteriomu budou muset projít ještě relativně dlouhou cestou ke standardizaci – nejednotnosti v designu, sběru a transportu vzorků, laboratorních metodách i ve statistické analýze zatím brání jednoznačnější interpretaci výše uvedených studií.

I v souvislosti s výsledky tušenými z kohorty TEDDY se v současném písemnictví stalo velkým tématem vymizení některých bakterií ze střevní mikrobioty. Zde se autoři mnohdy dostávají na velmi tenký led spekulací: je totiž zřejmé, že archivy zmražených historických stolic neexistují a v minulosti se proti dnešku používaly k charakterizaci střevní flóry dramaticky odlišné metody. Vertikální přenos mikrobioty mezi generacemi je patrně velmi důležitý pro její zachování – přenos je ale nyní narušován antibiotiky v těhotenství a porody císařským řezem. Pak musí nastoupit přenos horizontální, jehož jeden důležitý aspekt – fekáliemi kontaminovaná pitná voda – také v současnosti v rozvinutých zemích prakticky vymizel [84]. Dalším zásahem je změna v kojenecké stravě: kratší kojení či jeho absence znamenají nižší přísun určitých specifických oligosacharidů nutných pro proliferaci (mimo jiné) bifidobakterií [85], nejčastěji je zmiňováno *Bifidobacterium longum subspecies infantis*. Možná jsou alarmující zprávy o mikrobech vymizelých z dětského střeva poněkud nadnesené – jednak se mnohdy jedná o detekci pomocí méně senzitivního molekulárního profilování, jednak jen zřídka jsou vyšetřeny sériově odebrané vzorky reflektující přirozené fluktuace kvantit mikrobů, a jednak není vyloučeno, že jiné bakterie dokážou svými funkčními schopnostmi dobře nahradit chybějící bifidobacterium [85]. Je však zřejmé, že v méně rozvinutých zemích je v kojeneckém střevním mikrobiomu více *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* než v rozvinutých (např. [86]), a existuje i jedna nepřímá známka změny kojeneckého střevního mikrobiomu v čase – pH stolice. To se v posledním století zvýšilo, čehož příčinou může být i snížení *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* v mikrobiomu [87]. Takové děti pak mají ve stolici více nevyužitých oligosacharidů mateřského mléka (jinak selektivně využívaných dětskými bifidobakteriemi) a též mají méně krátkých mastných kyselin z jejich zpracování, tedy i vyšší pH. Zajímavé je, že výše diskutovaná studie TEDDY [82,83] nepozorovala signifikantní rozdíl mezi zastoupením *Bifidobacterium longum* mezi případy a kontrolami, viděla jen měnící se funkční kapacitu tohoto mikroba ke zpracování lidských mléčných oligosacharidů po ukončení kojení. Ačkoli teprve zbývá jasněji stanovit, jaký je význam bifidobakterií pro časný vývoj střeva jako imunitního orgánu, vcelku pochopitelně jsou již nyní bifidobakteria cílem intervenčních studií, jako je například nedávno započatá studie v Polsku [88].

Kandidátní viry a virom u DM1T

Nejpopulárnějším kandidátem na diabetogenní virus stále zůstává – i když ne vždy zaslouženě – enterovirus. Rod *Enterovirus*, respektive jeho druhy *Enterovirus A-D* zahrnují více než 100 různých virových sérotypů, které se dosti zásadně liší svými biologickými vlastnostmi. Enteroviry jsou častěji, než by odpovídalo náhodě, přítomny v krvi při manifestaci diabetu i při vzniku autoimunitní inzulitidy [83,84]. Skoro 50 let výzkumu však dosud neodpovědělo na otázku po konkrétním virovém sérotypu nebo omezené množině sérotypů, proti kterému by se dalo očkovat. Jediná očkovací studie se nyní připravuje ve Finsku – bude se očkovat proti sérotypům virů skupiny *Coxsackie B* [85] na základě důkladně provedené retrospektivní sérologické studie [86]. Obecně je však úroveň důkazů pro účast těchto virů na nastartování autoimunitního procesu spíše nízká: sice je zřejmé, že mají nějakou souvislost s DM1T, ale jejich podíl na autoimunitě samotné je stále předmětem výzkumu – a rozhodně nejsou známy konkrétní sérotypy viru, které by byly s jistotou diabetogenní.

V posledních letech se vynořilo téma souvislosti vzniku ostrůvkové autoimunity s respiračními infekcemi. Je zřejmé, že jejich výskyt je mírně asociován s rizikem autoimunitní inzulitidy (např. data z norské studie [87] a z mezinárodní kohorty TEDDY [88] nebo studie z Bavorska [89]). Zdá se, že efekt je způsoben infekcemi samými, a nikoli tím, že jsou někdy léčeny antibiotiky. Mechanizmus není známý a výzkum je ještě komplikovanější než u enterovirů, zejména proto, že přítomnost respiračních virů ve vzorcích z dýchacích cest je kratšího trvání než enterovirů ve stolici.

Nutriční expozice a DM1T

Protože ostrůvková autoimunita vzniká časně, studium nutričních vlivů se soustředí na výživu kojence. Minulých 15 let probíhala studie TRIGR, která testovala, zda je možná prevence ostrůvkové autoimunity a diabetu pomocí eliminace bílkovin kravského mléka z časné dětské výživy. Kravské mléko se liší od mateřského nejen koncentrací proteinů, ale hlavně přítomností bovinního

proLékaře.cz | 17.5.2024

inzulinu, který se od lidského liší ve 3 aminokyselinách. Vzhledem k propustnosti kojeneckého střeva nebylo vyloučeno, že mohl imunizovat a nastartovat autoimunitu proti B-buňce. Menší předchozí retrospektivní studie případů a kontrol ukázaly, že vysoký příjem kravského mléka byl spojen s násobně zvýšeným rizikem diabetu, a pilotní fáze studie TRIGR naznačila, že by takováto intervence mohla mít efekt proti ostrůvkové autoimunitě [98]. Vlastní randomizovaná studie TRIGR však nepotvrdila, že by používání hydrolyzátu bílkovin kravského mléka mělo nějaký protektivní efekt jak proti ostrůvkové autoimunitě [99], tak proti vzniku diabetu [100].

Dalším dlouho studovaným nutričním faktorem je vitamin D. Ekologické studie byly sice schopny navrhnout souvislost [16,101,102], ale testovat kauzalitu nedokážou pro svá metodická omezení. U NOD myší sice bylo prokázáno, že 1,25-dihydroxyvitamin D snižuje výskyt DM1T [103], ale u tohoto myšího modelu je známo, že výskyt DM1T snižuje lecjaká expozice [104]. Až některé epidemiologické studie u lidí našly negativní asociaci diabetu s podáváním vitaminu D kojencům: nejprve se tak stalo v menší studii případů a kontrol [105], později to bylo potvrzeno ve velké kohortě ročníku 1966 v jednom z krajů Finska, pro kterou byla k dispozici data o podávání vitaminu D [106]. Vitamin D neovlivňuje jen metabolizmus vápníku; má také prokázaný imunomodulační účinek [103,107], a právě tento účinek by mohl být logickým vysvětlením protektivního efektu, pokud by takový efekt existoval. Zdánlivě přehledná situace se však postupně značně zkomplikovala a nyní se zdá, že vitamin D není vhodnou kandidátní intervencí proti prediabetu nebo DM1T. Jednak v rozsáhlé norské populační retrospektivní studie bylo zjištěno, že podávání oleje z trescích jater v 1. roce života má protektivní efekt proti DM1T, kdežto podobný efekt pro jiné zdroje D vitaminu v norské populaci chybí [108]; obdobně je pro dítě protektivní podávání oleje z trescích jater (ale nikoli multivitaminových přípravků) v průběhu těhotenství [109]. Není proto vyloučeno, že asociační signál v norských pracích je způsoben ω-3 mastnými kyselinami s dlouhým řetězcem, které jsou v tomto rybím tuku obsaženy. Dvě velmi pečlivé studie z Finska (část kohorty DIPP) [110] a z Denveru (kohorta DAISY) [111] měřily sériově odebrané vzorků od rizikových dětí, které progredovaly k ostrůvkové autoimunitě a diabetu a jejich kontrol – sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D nebyly s rozvojem diabetu asociovány.

Zavedení glutenu do dětské výživy je dalším častým předmětem zájmu výzkumu. Německá studie BABYDIAB ukázala lehké zvýšení rizika prediabetické autoimunity u dětí, které dostaly lepek před 3 měsíci věku [112]; práce z americké studie DAISY pak navrhla existenci jakéhosi okna mezi 3 a 7 měsíci věku: zavedení lepku do stravy bylo spojeno s nižším rizikem prediabetické autoimunity [113]. Ve švédské studii ABIS neměla introdukce lepku žádný vliv na riziko pozdějšího diabetu [114]. Ani intervenční studie v rámci kohorty BABYDIET neprokázala, že by oddálení první expozice lepku dokázalo snížit výskyt prediabetické autoimunity [115]. Velká studie TEDDY ve své letošní publikaci o časné kojenecké výživě též nedokázala poskytnout jasná vodítka – pozdější zavedení lepku bylo asociováno s lehce zvýšeným rizikem prediabetické autoimunity [116]. Závěry těchto studií je stále předčasné jakkoli generalizovat a není možné je použít pro modifikaci současných doporučení. Stávající vodítka zůstávají platná: např. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) je toho názoru, že příkrmy je vhodné zařazovat mezi 4. a 6. měsícem s tím, že gluten by neměl být zařazován ani brzy ani pozdě [117].

Závěr

Úroveň znalostí o epidemiologii, etiologii a patogenezi DM1T je v porovnání s ostatními autoimunitními chorobami velmi dobrá, což však neznamená, že je dostatečná. Stále netušíme, co z měnících se vlivů prostředí způsobuje enormní nárůst výskytu DM1T, a nejenže nejsme schopni nabídnout pacientům vyléčení, ale ani neznáme prevenci pro osoby nesoucí rizikové genotypy. Již druhá generace diabetologů je schopna laboratorně predikovat hrozící DM1T, aniž by se proti této identifikované hrozbě dalo cokoli dělat. Není ani vyloučeno, že překotný pokrok v algoritmech a hardware uzavřené smyčky mezi kontinuálním monitorem glykemie a inzulinovou pumpou [118] nebo rozvoj buněčné terapie [119] nakonec učiní další výzkum příčin DM1T zbytečným a nerentabilním, protože terapie se stane bezpečnější než nejisté pokusy o prevenci prováděné v obrovských kohortách dětí relativně necílenými zásahy.

Práce naší laboratoře na výzkumu mikrobiomu u diabetu citované v tomto přehledu byly provedeny za finanční podpory grantů Agentury zdravotnického výzkumu Ministerstva zdravotnictví ČR číslo 15–31426A a 15–29078A.

Literatura

1. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. Diabetologia 2005; 48(11): 2195–2199. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–005–1954–5>.

2. Malachowska B, Borowiec M, Antosik K et al. Monogenic diabetes prevalence among Polish children-Summary of 11 years-long nationwide genetic screening program. Pediatr Diabetes 2018; 19(1): 53–58. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12532>.

3. Pruhova S, Dusatkova P, Sumnik Z et al. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. Pediatr Diabetes 2010; 11(8): 529–535. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–5448.2010.00646.x>.

4. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17016. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

5. Atkinson MA. ADA Outstanding Scientific Achievement Lecture 2004. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't we prevent or reverse this disease? Diabetes 2005; 54(5): 1253–1263.

6. Skyler JS. Prevention and reversal of type 1 diabetes – past challenges and future opportunities. Diabetes Care 2015; 38(6): 997–1007. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–0349>.

proLékaře.cz | 17.5.2024

7. Marshall SL, Edidin D, Arena VC et al. Prevalence and incidence of clinically recognized cases of Type 1 diabetes in children and adolescents in Rwanda, Africa. Diabet Med 2015; 32(9): 1186–1192. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12701>.

8. Piloya-Were T, Sunni M, Ogle GD et al. Childhood diabetes in Africa. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2016; 23(4): 306–311. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000262>.

9. Majaliwa ES, Elusiyan BE, Adesiyun OO et al. Type 1 diabetes mellitus in the African population: epidemiology and management challenges. Acta Biomed 2008; 79(3): 255–259.

10. Afoke AO, Ejeh NM, Nwonu EN et al. Prevalence and clinical picture of IDDM in Nigerian Igbo schoolchildren. Diabetes Care 1992; 15(10): 1310–1312.

11. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. Pediatr Diabetes 2012; 13(7): 559–563.

12. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. Diabetologia 2012; 55(8): 2142–2147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–012–2571–8>.

13. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet 2009; 373(9680): 2027–2033. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(09)60568–7>.

14. Bessaoud K, Boudraa G, de Ropolo MM et al. [DIAMOND Project Group]. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Diabet Med 2006; 23: 857–866.

15. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. Lancet 2000; 355(9207): 873–876. Erratum in Lancet 2000; 356(9242): 1690.

16. Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology? Pediatr Diabetes 2007; 8(Suppl 6): S6-S14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–5448.2007.00280.x>.

17. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J et al. Seasonal variation in month of diagnosis in children with type 1 diabetes registered in 23 European centers during 1989–2008: little short-term influence of sunshine hours or average temperature. Pediatr Diabetes 2015; 16(8): 573–580. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12227>.

18. Bartlett MS. Measles Periodicity and Community Size. JSTOR (Journal of the Royal Statistical Society). Series A (General) 1957; 120(1): 48–70. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2307/2342553>.

19. Sun GQ, Jusup M, Jin Z et al. Pattern transitions in spatial epidemics: Mechanisms and emergent properties. Phys Life Rev 2016; 19: 43–73. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plrev.2016.08.002>.

20. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–92: cycles in incidence. J Rheumatol 1995; 22(4): 745–750.

21. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990–1994: evidence of an epidemic. Diabetes Care 2002; 25(11): 1969–1975. Erratum in Diabetes Care 2003; 26(1): 260.

22. Rewers M, LaPorte RE, Walczak M et al. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in Midwestern Poland. Diabetes 1987; 36(1): 106–113.

23. Libman IM, LaPorte RE, Becker D et al. Was there an epidemic of diabetes in nonwhite adolescents in Allegheny County, Pennsylvania? Diabetes Care 1998; 21(8): 1278–1281.

24. Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database. Pediatr Diabetes 2016; 17(Suppl 23): S32-S37. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12433>.

25. Bodington MJ, Muzulu SI, Burden AC. Spatial clustering in childhood diabetes: evidence of an environmental cause. Diabet Med 1995; 12(10): 865–867.

26. Dahlquist GG, Kallen BA. Time-space clustering of date at birth in childhood-onset diabetes. Diabetes Care 1996; 19(4): 328–332.

27. McKinney PA. Seasonality of birth in patients with childhood Type I diabetes in 19 European regions. Diabetologia 2001; 44(Suppl 3): B67-B74.

28. Cinek O, Sumnik Z, de Beaufort C et al. Heterogeneity in the systems of pediatric diabetes care across the European Union. Pediatr Diabetes 2012; 13(Suppl 16): S5-S14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–5448.2012.00907.x>.

29. Burry E, Ivers N, Mahmud FH et al. Interventions using pediatric diabetes registry data for quality improvement: A systematic review. Pediatr Diabetes 2018; 19(7): 1249–1256. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12699>.

30. Danne T, Hanas R. The Mission of SWEET: Harmonize Care to Optimize Outcomes of Children with Diabetes Worldwide. Pediatr Diabetes 2016; 17(Suppl 23): S3-S6. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12411>.

31. Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG. Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. Diabetes 2004; 53(1): 1–4.

32. Lochman I, Cinek O, Průhová Š et al. Doporučení pro laboratorní diagnostiku autoprotilátek u diabetu 1. typu. Alergie 2008; 10(2): 146–148.

33. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. BMJ 1995; 311(7010): 913–917.

34. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia 1992; 35(11): 1060–1067.

35. Risch SS. Mapping genes in diabetes. Diabetes 1990; 39(11): 1315–1319.

36. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS et al. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. Nat Immunol 2018; 19(7): 674–684. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590–018–0129–8>.

37. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. J Autoimmun 2015; 64: 101–112. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.014>.

38. Cinek O, Kolouskova S, Snajderova M et al. HLA class II genetic association of type 1 diabetes mellitus in Czech children. Pediatr Diabetes 2001; 2(3): 98–102. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399–5448.2001.002003098.x>.

39. Ronningen KS, Keiding N, Green A. Correlations between the incidence of childhood-onset Type I diabetes in Europe and HLA genotypes. Diabetologia 2001; 44(Suppl 3): B51-B59.

40. Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ et al. Sequence of the human insulin gene. Nature 1980; 284(5751): 26–32.

41. Bell GI, Horit S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1984; 33(2): 176–183.

42. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups. Hum Mol Genet 1997; 6(8): 1275–1282.

43. Ueda H, Howson JM, Esposito L et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. Nature 2003; 423(6939): 506–511. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature01621>.

44. Qu HQ, Bradfield JP, Grant SF et al. Remapping the type I diabetes association of the CTLA4 locus. Genes Immun 2009; 10(Suppl 1): S27-S32. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/gene.2009.88>.

45. Smyth D, Cooper JD, Collins JE et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. Diabetes 2004; 53(11): 3020–3023.

46. Carlton VE, Hu X, Chokkalingam AP et al. PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthri-

proLékaře.cz | 17.5.2024

tis. Am J Hum Genet 2005; 77(4): 567–581. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/468189>.

47. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. Am J Hum Genet 2004; 75(3): 504–507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/423790>.

48. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. Am J Hum Genet 2004; 75(2): 330–337. Dostupné z DOI: Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/422827>.

49. Martinez A, Santiago JL, Cenit MC et al. IFIH1-GCA-KCNH7 locus: influence on multiple sclerosis risk. Eur J Hum Genet 2008; 16(7): 861–864. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.16>.

50. Sutherland A, Davies J, Owen CJ et al. Genomic polymorphism at the interferon-induced helicase (IFIH1) locus contributes to Graves' disease susceptibility. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(8): 3338–3341. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007–0173>.

51. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet 2006; 38(6): 617–619. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1800>.

52. Smyth DJ, Cooper JD, Howson JM et al. FUT2 nonsecretor status links type 1 diabetes susceptibility and resistance to infection. Diabetes 2011; 60(11): 3081–3084. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db11–0638>.

53. Pollanen PM, Lempainen J, Laine AP et al. Characterisation of rapid progressors to type 1 diabetes among children with HLA-conferred disease susceptibility. Diabetologia 2017; 60(7): 1284–1293. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–017–4258–7>.

54. Yang P, Li HL, Wang CY. FUT2 nonfunctional variant: a „missing link" between genes and environment in type 1 diabetes? Diabetes 2011; 60(11): 2685–2687. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db11–1104>.

55. Wacklin P, Makivuokko H, Alakulppi N et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. PLoS One 2011; 6(5): e20113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020113>.

56. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. Microbiome 2015; 3: 13. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168–015–0071-z>.

57. Bonifacio E. Predicting type 1 diabetes using biomarkers. Diabetes Care 2015; 38(6): 989–996. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15–0101>.

58. Buzzetti R, Prudente S, Copetti M et al. Clinical worthlessness of genetic prediction of common forms of diabetes mellitus and related chronic complications: A position statement of the Italian Society of Diabetology. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017; 27(2): 99–114. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.08.005>.

59. Hermann R, Knip M, Veijola R et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes – indication of an increased environmental pressure? Diabetologia 2003; 46(3): 420–425. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–003–1045–4>.

60. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. Lancet 2004; 364(9446): 1699–1700. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(04)17357–1>.

61. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299(6710): 1259–1260.

62. Kolb H, Elliott RB. Increasing incidence of IDDM a consequence of improved hygiene? [letter; comment]. Diabetologia 1994; 37(7): 729.

63. Virtanen SM, Takkinen HM, Nwaru BI et al. Microbial exposure in infancy and subsequent appearance of type 1 diabetes mellitus-associated autoantibodies: a cohort study. JAMA Pediatr 2014; 168(8): 755–763. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.296>.

64. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. Ann Med 2005; 37(1): 67–72.

65. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H et al. Allergic sensitization and microbial load--a comparison between Finland and Russian Karelia. Clin Exp Immunol 2007; 148(1): 47–52. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365–2249.2007.03333.x>.

66. Kondrashova A, Viskari H, Kulmala P et al. Signs of beta-cell autoimmunity in nondiabetic schoolchildren: a comparison between Russian Karelia with a low incidence of type 1 diabetes and Finland with a high incidence rate. Diabetes Care 2007; 30(1): 95–100. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc06–0711>.

67. Green A. The EURODIAB studies on childhood diabetes 1988–1999. Europe and Diabetes. Diabetologia 2001; 44(Suppl 3): B1-B2.

68. Pai M, Behr MA, Dowdy D et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16076. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.

69. Křepela K. Kostní komplikace po BCG vakcinaci. Pohybové ústrojí 2008; 15(3–4): 203–209.

70. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? Diabetes 1994; 43(5): 613–621.

71. Viskari H, Oikarinen S, Hoppu S et al. Live attenuated enterovirus vaccine (OPV) is not associated with islet autoimmunity in children with genetic susceptibility to type 1 diabetes: prospective cohort study. Diabetologia 2018; 61(1): 203–209. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–017–4410–4>.

72. Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I et al. Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18(7): 43. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11910–018–0851–5>.

73. Verstraeten T, Cohet C, Dos Santos G et al. Pandemrix and narcolepsy: A critical appraisal of the observational studies. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(1): 187–193. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1068486>.

74. Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL et al. The Safety of Adjuvanted Vaccines Revisited: Vaccine-Induced Narcolepsy. Isr Med Assoc J 2016; 18(3–4): 216–220.

75. Persson I, Granath F, Askling J et al. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population – and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. J Intern Med 2017; 281(1): 102–104. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12581>. Erratum for Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. [J Intern Med 2014].

76. Ruiz PLD, Stene LC, Gulseth HL et al. Pandemic Influenza A H1N1 Vaccination and Subsequent Risk of Type 1 Diabetes in Norway. Epidemiology 2018; 29(1): e6-e8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000748>.

77. Ruiz PLD, Tapia G, Bakken IJ et al. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study. Diabetologia 2018; 61(9): 1996–2004. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–018–4662–7>.

78. Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(3): 154–167. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.218>.

79. Qi CJ, Zhang Q, Yu M et al. Imbalance of Fecal Microbiota at Newly Diagnosed Type 1 Diabetes in Chinese Children. Chin Med J (Engl) 2016; 129(11): 1298–304. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0366–6999.182841>.

80. Cinek O, Kramna L, Lin J et al. Imbalance of bacteriome profiles within the Finnish Diabetes Prediction and Prevention study: Parallel use of 16S profiling and virome sequencing in stool samples from children with islet autoimmunity and matched controls. Pediatr Diabetes 2017; 18(7): 588–598. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.12468>.

81. Cinek O, Kramna L, Mazankova K et al. The bacteriome at the onset of type 1 diabetes: a study from four geographically distant Af-

proLékaře.cz | 17.5.2024

rican and Asian countries. Diabetes Res Clin Pract 2018; 144: 51–62.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.08.010>.

82. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. Nature 2018; 562(7728): 589–594. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586–018–0620–2>.

83. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. Nature 2018; 562(7728): 583–588. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586–018–0617-x>.

84. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. Nat Rev Immunol 2017; 17(8): 461–463. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.77>.

85. Tannock GW, Lee PS, Wong KH et al. Why Don't All Infants Have Bifidobacteria in Their Stool? Front Microbiol 2016; 7: 834. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.00834>.

86. Young SL, Simon MA, Baird MA et al. Bifidobacterial species differentially affect expression of cell surface markers and cytokines of dendritic cells harvested from cord blood. Clin Diagn Lab Immunol 2004; 11(4): 686–690. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CDLI.11.4.686–690.2004>.

87. Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC et al. Elevated Fecal pH Indicates a Profound Change in the Breastfed Infant Gut Microbiome Due to Reduction of Bifidobacterium over the Past Century. mSphere 2018; 3(2). pii: e00041–18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00041–18>.

88. Groele L, Szajewska H, Szypowska A. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium lactis Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open 2017; 7(10): e017178. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017–017178>.

89. Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M et al. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. Semin Immunopathol 2011; 33(1): 45–55. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281–010–0207-y>.

90. Nurminen N, Oikarinen S, Hyoty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes. Rev Diabet Stud 2012; 9(4): 260–271.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2012.9.260>.

91. Larsson PG, Lakshmikanth T, Laitinen OH et al. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development in mouse models. Diabetologia 2015; 58(2): 346–354. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–014–3436–0>.

92. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of beta-Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. Diabetes 2014; 63(2): 446–455. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db13–0619>.

93. Rasmussen T, Witso E, Tapia G et al. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. Diabetes Metab Res Rev 2011; 27(8): 834–837. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1258>.

94. Lonnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. Diabetologia 2017; 60(10): 1931–1940. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–017–4365–5>. Erratum in Correction to: Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. [Diabetologia 2018]

95. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S et al. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. JAMA 2016; 315(7): 1899–1901. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.2181>.

96. Hippich M, Oleynik A, Jain K et al. Searching peripheral blood mononuclear cells of children with viral respiratory tract infections preceding islet autoimmunity for viruses by high-throughput sequencing. Acta Diabetol 2018; 55(8): 881–884. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592–018–1138–7>.

97. Zhao G, Vatanen T, Droit L et al.l Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114(30): E6166-E6175. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1706359114>. Erratum in Correction for Zhao et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. [Proc Natl Acad Sci U S A. 2018].

98. Kramna L, Kolarova K, Oikarinen S et al. Gut virome sequencing in children with early islet autoimmunity. Diabetes Care 2015; 38(5): 930–933. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14–2490>.

99. Altindis E, Cai W, Sakaguchi M et al. Viral insulin-like peptides activate human insulin and IGF-1 receptor signaling: A paradigm shift for host-microbe interactions. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(10): 2461–2466. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1721117115>.

100. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. Diabetologia 2005; 48(5): 829–837. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–005–1733–3>. Erratum in Diabetologia 2005; 48(8): 1676. Riikjärv, MA [added]; Ormisson, A [added]; Ludvigsson, J [added]; Dosch, HM [added]; Hakulinen, T [added]; Knip, M [added].

101. Knip M, Akerblom HK, Becker D et al. Hydrolyzed infant formula and early beta-cell autoimmunity: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311(22): 2279–2287. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5610>.

102. Knip M, Akerblom HK, Al Taji E 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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.19826>.

103. Makinen M, Simell V, Mykkanen J et al. An increase in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations preceded a plateau in type 1 diabetes incidence in Finnish children. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(11): E2353-E2356. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014–1455>.

104. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED et al. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Diabetologia 2008; 51(8): 1391–1398. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–008–1061–5>.

105. Overbergh L, Decallonne B, Waer M et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524–543). Diabetes 2000; 49(8): 1301–1307.

106. Roep BO, Atkinson M. Animal models have little to teach us about type 1 diabetes: 1. In support of this proposal. Diabetologia 2004; 47(10): 1650–1656. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–004–1517–1>.

107. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Diabetologia 1999; 42(1): 51–54.

108. Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358(9292): 1500–1503. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(01)06580–1>.

109. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89–90(1–5): 449–452. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.014>.

110. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. Am J Clin Nutr 2003; 78(6): 1128–1134. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>.

111. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. Diabetologia 2000; 43(9): 1093–1098. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250051499>. Erratum in Diabetologia 2000; 43(11): 1451.

112. Makinen M, Mykkanen J, Koskinen M et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(2): 723–729. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–3504>.

113. Simpson M, Brady H, Yin X et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the

proLékaře.cz | 17.5.2024

Young (DAISY). Diabetologia 2011; 54(11): 2779–2788. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125–011–2278–2>.

114. Ziegler AG, Schmid S, Huber D et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 2003; 290(13): 1721–1728. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.13.1721>.

115. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003; 290(13): 1713–1720.

116. Welander A, Montgomery SM, Ludvigsson J et al. Infectious disease at gluten introduction and risk of childhood diabetes mellitus. J Pediatr 2014; 165(2): 326–331. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.003>.

117. Beyerlein A, Chmiel R, Hummel S et al. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. Diabetes Care 2014; 37(9): e194-e195. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14–1208>.

118. Uusitalo U, Lee HS, Andren Aronsson C et al. Early Infant Diet and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. Diabetes Care 2018; 41(3): 522–530. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17–1983>.

119. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64(1): 119–132. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>.

120. Tauschmann M. Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus – current status and future prospects. Nat Rev Endocrinol 2018; 14(8): 464–475. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574–018–0044-y>.

121. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Nature 2018; 557(7705): 351–358. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586–018–0088–0>. Erratum in Author Correction: Pancreas regeneration. [Nature 2018].

prof. MUDr. Ondřej Cinek, Ph.D.
✉ **Ondrej.Cinek@lfmotol.cuni.cz**

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 24. 8. 2018
Přijato po recenzi 31. 1. 2019