

MOŽE LI SE TIP 1 DIJABETESA PREVENIRATI?

SAŠA ŽIVIĆ^{1,2}, SANDRA STANKOVIĆ¹, JELENA VUČIĆ¹, KARIN VASIĆ¹, TATJANA STANKOVIĆ^{1,2}, DEJAN MILOJEVIĆ¹

Prevenција dječjeg i dijabetesa mladih može se provoditi na primarnoj, sekundarnoj i tercijarnoj razini. Primarna prevencija podrazumijeva izbjegavanje izlaganja štetnim faktorima okoline, posebno rano u životu, čime se potencira značaj pedijatrije. Potrebno je odrediti osobe s rizikom za dijabetes određivanjem karakterističnog HLA haplotipa, inzistirati na prirodnoj prehrani, izbjegavanju određenih nutritivnih alergena, suficijentnom nivou vitamina D, te zdravom životnom stilu bez pretilosti. Sekundarna prevencija podrazumijeva postupke koji se provode kada je već konstituirana autoimuna reakcija, a koji mogu smanjiti stupanj autoimune destrukcije beta stanica ili je čak u potpunosti prekinuti te na taj način usporiti ili ublažiti pojavu tip 1 dijabetesa. Autoimunost u dijabetesu prepoznaje se na osnovu karakterističnih autoimunih auto-antitijela (GAD, ICA, IA-2 ili ICA 512, IAA), mada od značaja može biti i određivanje glikoziliranog hemoglobina A1 i C-peptida. Potrebno je dalje i striktnije insistiranje na postupcima koji su nosili primarnu prevenciju: insistiranje na promjeni životnog stila i borbi protiv pretilosti, izbjegavanje visokog unosa proteina kravljeg mlijeka i glutena te adekvatna suplementacija vitaminom D. Tercijarna prevencija podrazumijeva postupke provedene nakon kliničke prezentacije dijabetesa, a koji mogu smanjiti gubitak beta stanica. Iako je nedvosmisleno da je "honeymoon" remisija vremenski ograničena, dalji pad endokrine rezerve do nemjerljivog C-peptida nije obavezan u svih. Postoje prediktivni faktori koji mogu nagovijestiti povoljnu evoluciju bolesti, s trajnim očuvanjem rezidualne beta stanične funkcije, odnosno s mogućnošću bolje metaboličke kontrole. U slučaju postojanja ovakvih formi "duplog" ili "hibridnog" dijabetesa uz brojne imune manipulacije od pomoći u indukciji remisije mogu biti medikamenti metformin i SGLT-2 inhibitori.

Deskriptori: PRIMARNA PREVENCIJA, HLA, PRIRODNA ISHRANA, ŽIVOTNI STIL, SEKUNDARNA PREVENCIJA, AUTOIMUNA AUTO-ANTITIJELA, C-PEPTID, TERCIJARNA PREVENCIJA, REMISIJA, METFORMIN, SGLT-2 INHIBITORI

PRIMARNA PREVENCIJA

Izbjegavanje izlaganja štetnim faktorima okoline predstavlja najraniji, najvažniji i najuspješniji način prevencije dijabetesa djece i mladih.

Na važnost faktora okoline u nastanku dijabetesa svjedoče brojne činjenice: rizik od razvoja dijabetesa u drugog identičnog blizanca od samo 20-50%, različita incidencija obolijevanja najbližih srodnika koji žive u drugačijim socioekonomskim uvjetima ili u različitim zemljama, i brojne druge. Prije svega može

se organizirati u onih koji su u riziku za nastanak dijabetesa. Najšire, danas se to može tumačiti postojanjem tip 1 dijabetesa u najbližoj obitelji, a najkonkretnije određivanjem u takve populacije onih sa najrizičnijim HLA haplotipovima.

Genetski markeri (DRB1, DQA1 i DQB1) koji u kombinaciji sa serološkim markerima ukazuju na visoki rizik za razvoj tipa 1 dijabetesa su HLA DR3 - DQA1*0501 - DQB1* 0201 i HLA DR4 - DQA1*0301 - DQB1* 0302, a oni koji ga isključuju - HLA DR2 - DQA1*0102 - DQB1* 0602. U TEDDY studiji 8.686 djece sa visokim rizikom za dijabetes (rizični DQ haplotipovi), prate se od rođenja do 15. godine života.

Analizira se utjecaj različitih faktora okoline (virusi) i progresija javljanja autoimunih auto-antitijela u zavisnosti od prisutnosti HLA ili nekih drugih rizičnih gena. Ova studija pokazuje da razli-

čiti faktori okoline aktiviraju autoimuni odgovor već u prve tri godine života. U uzrastu do 8 godina više od 400 njih imaju autoimuna autoantitijela, ali samo 150 njih do sada je razvilo dijabetes (1).

PRIRODNA PREHRANA

Dojenje djeluje protektivno u smislu razvoja dijabetesa djece: ne samo zbog toga što je idealna preventivna mjera protiv pretilosti, već i zbog toga što je dobra prevencija autoimunosti, s obzirom da onemogućava rani unos proteina kravljeg mlijeka i stranih organizmu (2).

Kako terapija pretilosti ima ograničene domete, sve veća pažnja se poklanja prevenciji već u prvim mjesecima života. Stupanj protektivnosti dojenja je u direktnoj korelaciji s njegovom dužinom - svaki mjesec dojenja u prvih 9 mjeseci smanjuje rizik od pojave pretilosti za 4%. Novorođenčad i dojenče na prirodnoj

¹Klinika za dječje interne bolesti
Kliničkog centra u Nišu

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Nišu, Srbija

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Saša Živić
Klinika za dječje interne bolesti
Kliničkog centra u Nišu
18000 Niš, Bulevar Zorana Đinđića 48, Srbija
E-mail: prof.sasazivic@gmail.com

prehrani u prvih 6 mjeseci života unesu samo polovinu proteina u odnosu na onu koja se hrane adaptiranim mliječnim pripravkom. Adaptirane mliječne pripravke svojim visokim proteinskim sadržajem promoviraju rani ubrzani razvoj kostiju, miškulature i veziva. Ovakva rana inicijacija rasta je značajan poticaj za kasnije konstituiranje pretilosti.

Novorođenčad koja se hrane adaptiranim mliječnim pripravkom imaju 10-18% veći energetske unos nego dojena djeca, te su od njih svakog mjeseca u prosjeku 85 g teža. Ovo znači da su na kraju šestog mjeseca 600-650 g teža od djece na prirodnoj prehrani. Kako u šestom mjesecu postoji fiziološki povećana aktivnost PPAR- γ , svako dalje prehranjivanje uvjetuje još veću njegovu aktivnost i dovodi do trajne hiperplastične pretilosti. Zbog toga je za konstituiranje kasnije pretilosti kritičan period od 4. do 6. mjeseca (3).

Razlika u masno kiselinskom sastavu majčinog i adaptiranog mliječnog pripravka također objašnjava preventivni utjecaj dojenja na nastanak pretilosti. Majčino mlijeko ima visoki postotak omega 3 masnih kiselina koje djeluju antiobezigeno i antiinflamatorno (inhibiraju produkciju TNF- α u adipocitima). Adaptirani mliječni pripravci s većim postotkom omega 6 masnih kiselina aktiviraju transkripcijski faktor PPAR- γ i time omogućavaju terminalnu diferencijaciju adipocita. Stoga veći odnos omega 6/omega 3 masnih kiselina u adaptiranim mliječnim pripravcima promoviraju rast adipocita i inflamaciju, odnosno favoriziraju pretilost. TrialNet studijska grupa dokazuje da se ranom suplementacijom omega 3 masnih kiselina prevenira autoimunost unutar beta stanica u osoba s rizikom za razvoj tip 1 dijabetesa.

Leptin je hormon adipocita koji se vezuje za melanokortinske receptore u CNS-u i smanjuje apetit, a ujedno aktivira lipolizu i povećava potrošnju energije na periferiji. Na ovaj način leptin postaje principalni hormon sitosti - leptina nema u adaptiranim mliječnim pripravcima, dok mu je koncentracija u majčinom mlijeku značajna. Stoga, majčino mlijeko bogato leptinom djeluje protektivno na nastanak pretilosti. Proteini kravljeg

mlijeka mogu biti važna karika patogenetskog lanca jer dijele neke antigenske epitope s površinskim b-staničnim proteinima. Kravlje mlijeko ima veći postotak ukupnih bjelančevina (3,4% prema 0,9%) te veću količinu proteinskog nitrogena (uglavnom na račun kazeina), a prije svega neke specifične bjelančevine koje se u humanom mlijeku ne otkrivaju, kakve su β -laktoglobulin (BLG) i bovini serumski albumin (BSA). Antitijela na bovini serumski albumin otkrivaju se gotovo u svih s novo dijagnosticiranim juvenilnim dijabetesom.

TRIGR - primarna preventivna studija upravo ispituje je li uklanjanje visoko hidroliziranih mliječnih pripravaka smanjuje incidenciju tipa 1 dijabetesa i bit će završena 2017. godine. FINDIA studija dokazuje da izbjegavanje adaptiranih mliječnih pripravaka i mlijeka s bovinim inzulinom kumulativno za tri godine smanjuje prisutnost autoimunih autoantitijela za 60% (2).

NUTRITIVNI FAKTORI

Veliki broj dokaza uvjerljivo govore u prilog ključne uloge nutritivnih faktora u razvoju dijabetesa djece, prije svega tipa 1. Rano uvođenje žitarica, preko aktivacije autoagresivnog T staničnog mehanizma okrivljavaju se za nastanak dijabetesa u djece. Studije pokazuju da rano uvođenje žitarica ili glutena - ne samo prije trećeg mjeseca života (što je ionako protiv svih pedijatrijskih preporuka) već i kasnije - poslije sedmog mjeseca života, može biti rizični faktor za razvoj dijabetesa tipa 1. Činjenica visoke pridruženosti dijabetesa tipa 1 i celijakije opravdava sumnju da gluten može biti važan autoantigen za razvoj dijabetesa i kasnije u životu. Visoka pridruženost ove dvije bolesti posljedica je identičnog genetskog opterećenja - HLA-DQB1*0302 alela. Mada je u 60% slučajeva dijagnoza celijakije postavljena prije trenutka postavljanja dijagnoze dijabetesa, u preostalih 40% dijagnoza celijakije kasni godinama za dijabetesom. Pokazano je da u pacijenata s celijakijom bezglutenska dijeta smanjuje i titar autoantitijela na inzulin (IAA) i incidenciju dijabetesa. BABYDIET studija pokazuje da odlaganje uvođenja glutena u rodaka oboljelih od dijabetesa tipa 1 s visoko rizičnim

HLA haplotipom može biti protektivno na razvoj inzulinske autoimunosti (4). Slično dokazuje i finska studija, kada je u pitanju rano uvođenje voća, posebno bobičastog i korjenastog.

NEDOSTATAK VITAMINA D

Brojni su dokazi da nedovoljna bio raspoloživost aktivne forme vitamina D može povećati rizik za nastanak tipa 1 dijabetesa. S ovim u vezi je i činjenica da je bolest češća u krajevima s malo sunčanih dana na sjeveru. Dobro je poznato da je defekt supresorske potencije T stanica česti permisivni faktor nastanka brojnih autoimunih bolesti, pa i tipa 1 dijabetesa. Obzirom da regulatorni supresorni limfociti na površini imaju receptore za aktivnu formu vitamina D jasna je hipotetička povezanost karence u ovom vitaminu i povećanog rizika za nastanak bolesti. Također, evidentno je da ovaj vitamin preusmjerava citokinski odgovor od Th1 ka protektivnom Th2 putu. Stimulirajući aktivnost TGF β -1 (transforming growth factor β -1) i IL-4 (interleukin-4) odnosno smanjujući aktivnost IL-12 (interleukin-12) vitamin D apatira magnitudu inflamatornog Th1 odgovora, a preko indukcije stvaranja IL-10 potencira protektivni Th2 put i tako smanjuje incidenciju tipa 1 dijabetesa. U urođenoj imunosti vitamin D inhibira aktivnost dendritičnih stanica i ima značajnu antibakterijsku i antiinflamatornu ulogu preko aktiviranja katelicidina i toll-like receptora 4. I ne najmanje važno, danas se pouzdano zna da β -stanice na svojoj membrani ekspimiraju receptore za vitamin D. Efektorni dio ovog receptora nazvan kalbindin D_{28k} štiti β -stanice od Th1 citokinskog oštećenja ali i od inducirane apoptoze. Aktivna forma vitamina D je i direktni oponent aktivnosti interferona- γ : obara ekspresiju MHC antigena, molekula CD 54 (adhesione molekule ICAM) i molekula CD86 (ko-stimulatorne molekule), čime dodatno štiti endokrini pankreas. Na taj način polimorfizam vitamina D receptora postaje novi mogući genetski marker bolesti (Motohashi Y et al, 2003). U novijim dobro dokumentiranim studijama na više stotina ispitanika pokazuje se da niži nivoi 25-hidroksi vitamina D (ispod 75 nmol/l) povećava rizik za nastanak dija-

betesa mladih za 44% (5). Stoga svjetsko endokrinološko udruženje preporučuje u rizičnoj grupi ranu i prolongiranu suplementaciju ovim vitaminom (6).

RANA EDUKACIJA MUKOZA - HIGIJENSKA HIPOTEZA

Higijenska hipoteza također ukazuje na putove moguće prevencije ove bolesti. Faktori okoline neosporno mogu povećati rizik za nastanak dijabetesa tipa 1, ali nekada mogu i osigurati zaštitu od ove bolesti! S unaprjeđenjem javnog zdravlja i eliminacijom nekih do skoro ubikvitarnih parazita (crijevni paraziti na primjer), narušila se osjetljiva imunološka ravnoteža Th1-Th2 odgovora. Dolazi do značajnog smanjenja aktivnosti protektivnog Th2 odgovora i dominacije inflamatornog Th1 - onog koji omogućava nastanak inzulin ovisnog dijabetesa. Tako je evidentno da dijabetes inverzno korelira s prisustvom enterobiusa: visoka incidencija dijabetesa tipa 1 u Finskoj (prokuzenost enterobiusom 5%), mala u Švedskoj (enterobius 24%) i najmanja u Istočnoj Europi (enterobius preko 35%). Ponovo se pokazuje da "rana edukacija mukoznog imunog sustava" može biti veoma važna u patogenezi bolesti. U tom smislu uvođenje antibiotika u najranijem uzrastu može "okrenuti" imuni odgovor ka Th1 putu i indukciji dijabetesa (7).

ŽIVOTNI STIL, PRETILOST I INZULINSKA REZISTENCIJA

Prema podacima SZO na svijetu ima 43 milijuna pretilih djece, od čega je 80% u zemljama u razvoju. U SAD se u posljednjih 30 godina broj pretilih djece utrostručio, a slična je situacija i u Europi. Svake godine se broj pretilih djece poveća za 400.000 - smatra se da je svako četvrto dijete pretilo. U Srbiji nema toliko pretilih djece, ali je zabrinjavajuće da 15% predškolske djece ima višak kilograma, a skoro 20% mladih je pretilo.

S obzirom na rastuću incidenciju dječje pretilosti i njenu povezanost s dječjim dijabetesom (posebno u tipu 2 dijabetesa te u miješanim formama - takozvanom "duplom" ili "hibridnom" dijabetesu), raste zainteresiranost i za načine prevencije inzulinske rezistencije. Kako je prekomjerna tjelesna masa vo-

deći uzrok nastanka inzulinske rezistencije, dakle dječjeg dijabetesa, promjene u načinu života koje bi vodile u redukciju tjelesne mase mogu biti principiální način prevencije rastuće incidencije dječjeg dijabetesa. Dojenje predstavlja inicijalni način prevencije kasnije pretilosti - stoga zalaganje za prirodnu prehranu može predstavljati važnu stratešku mjeru prevencije dijabetesa djece. Posebno s obzirom na činjenicu da se na taj način minimaliziraju i rizici aktivacije autoagresivnih T stanica u patogenezi dijabetesa tipa 1.

Povećanje fizičke aktivnosti sljedeći je način prevencije dječjeg dijabetesa. Porast potrošnje energije i porast mišićne mase uzrokovan povećanom fizičkom aktivnošću osigurava adekvatni gubitak na tjelesnoj masi. Energija koja se troši u fizičkoj aktivnosti može biti ona za planiranu aktivnost (vježbanje, trčanje, plivanje...) i spontanu aktivnost (skakanje, održavanje položaja, mišićni tonus...). Danas ne samo da je sve manje planirane fizičke aktivnosti, nego se mijenja i ona spontana - sjedi se kada se može stajati, stoji se kada se može lagano koračati... Postoji razlika u trošenju energije od čak 500 kalorija na dan u spontanoj fizičkoj aktivnosti pretilih i normalno uhranjenih (8). Pretili u prosjeku sjede 2 sata duže. Sjedilački način života u suvremenom društvu važan je doprinoseći faktor razvoja pretilosti.

Plan prehrane mora otkriti postojeće nepravilnosti i naučiti koje su namjernice nepoželjne u prehrani. Osnovni princip prehrane za pretilu je uzimanje uravnoteženih obroka, koji osiguravaju nutritivne potrebe organizma koji se razvija i raste. Cjelokupni unos masti mora biti ograničen na najviše 30%, proteina na 15%, a ugljikohidrata (prvenstveno složenih) na 55% ili više od ukupnog kalorijskog unosa. Smanjivanje ili eliminacija specifične hrane može smanjiti unos kalorija bez stvaranja osjećaja gladi ili depresivnog raspoloženja. Manjak od samo 100 kalorija dnevno može dovesti do gubitka od oko 5 kg za godinu dana.

SEKUNDARNA PREVENCIJA

Sama činjenica da sekundarna prevencija podrazumijeva postupke koje valja poduzeti onda kada se konstatira

početak autoimunog mehanizma koji će dovesti do destrukcije beta stanica i nastanka dijabetesa, čini ovaj vid prevencije dubioznim, ali nesumnjivo veoma značajnim. Centralni problem ostaje precizno definiranje trenutka kada je autoimuna kaskada evoluirala do te mjere da počinje destrukcija beta stanica. Za sada se rizik za početak značajnije destrukcije endokrinog pankreasa procjenjuje na osnovu postojanja autoimunih autoantitijela. Serološki autoimuni markeri (GAD, ICA, IA-2 ili ICA 512, IAA) otkrivaju se u preko 90% slučajeva tip 1 dijabetesa kada se javi hiperglikemija na tašte. Mjerenje autoimunih antitijela može biti od koristi, posebno u preuhranjenih starijih od 13 godina. IAA se javljaju u 90% dijabetičara mlađih od 10 godina, ICA kod starijih dijabetičara i imaju najveću specifičnost, GAD se javljaju u kasnijoj fazi sa najvećom senzitivnošću, dok detekcija IA-2 nagovještavaju skori početak dijabetesa. Postojanje jednog autoimunog antitijela nosi 25% petogodišnjeg rizika za razvoj dijabetesa u rizičnim, postojanje 2 antitijela 39%, dok detekcija 3 ili više nosi rizik od čak 75%.

Dokazano je u studiji DPT-1 (Diabetes Prevention Trial-Type 1) da u prosjeku 30 mjeseci prije početka dijabetesa glikemija na tašte kao i 2 sata poslije obroka počinje lagano i progresivno rasti, a bazalni i stimulirani C-peptid pada. Stoga je upravo ovaj vremenski period - 30 mjeseci prije početka bolesti idealan za sekundarnu prevenciju (9). U pokušaju da se prepozna ovaj period vrijedno pažnje može biti i određivanje nivoa glikoziliranog hemoglobina A1c. Mjerenje HbA1c zaista može biti od koristi, mada ne postoje dokazi koji opravdavaju rutinsko određivanje HbA1c u dijagnozi dijabetesa. HbA1c 6,0%-6,5% može označavati veoma visoki rizik za razvoj dijabetesa (10 puta veći od onih čiji je HbA1c ispod 6%) i ekvivalentna je dijagnozama povećane glikemije na tašte ili poremećene tolerancije ugljikohidrata. HbA1c veći od 6,5% upućuje na postojanje dijabetesa.

Mjerenje C-peptida pouzdano je mjera rezidualne endogene beta stanične sekrecije i preporučljivo je u sve djece (posebno u one starije od 13 godina), bez obzira da li su testirana autoantitijela

la. C-peptid može biti jako koristan i u potvrđenom dijabetesu, obzirom da je povišenje C-peptida potpuno neuobičajeno u tipu 1 dijabetesa trajanja dužeg od 12-24 mjeseca (10). Sekundarna prevencija se može provoditi u djece s perzistentnom autoimunošću: bez autoantigen specifične terapije - kakve su anti CD3 monoklonska antitijela ili s autoantigen specifičnom terapijom - kakvi su na primjer inzulin ili rekombinantni humani GAD65.

Nekoliko novih studija pokušavalo je odgovoriti na ključno pitanje: što uraditi u ovom periodu da bi se spriječila ili odložila pojava dijabetesa? ENDIT (The European Nicotine Diabetes Intervention Trial) studija nije uspjela dokazati blagotvorni utjecaj suplementacije nikotin-amidom. DPT-1 studija koja je ispitala efekte rane oralne ili parenteralne inzulinizacije pokazala je da ona može imati efekta posebno u onih s visokim titrom autoimunih autoantitijela. U tijeku je Type 1 Diabetes TrialNet studija s nazivom "Oralni inzulin za prevenciju dijabetesa u rizičnih rođaka oboljelih od tipa 1 dijabetesa" s obećavajućim prvim rezultatima. Pre-POINT studija ima istu ideju s oralnim ili nazalnim inzulinom u populaciji djece 2-7 godina s jednim ili više rođaka koji imaju dijabetes, s rizičnom HLA konstatacijom ali bez autoimunih autoantitijela. Ono što je neosporno važno u ovom periodu sekundarne prevencije je daljnje i striktnije inzistiranje na postupcima koji su nosili i primarnu prevenciju: inzistiranje na promjeni životnog stila i borbi protiv pretilosti, izbjegavanje visokog unosa proteina kravljeg mlijeka i glutena te adekvatna suplementacije vitaminom D.

TERCIJARNA PREVENCIJA

Odavno je poznato da pacijenti s tipom 1 dijabetesa mogu imati jako malu rezidualnu beta ćelijsku sekreciju (C-peptid) na početku bolesti. Iako je nedvosmisleno da je "honeymoon" remisija vremenski ograničena, daljnji pad endokrine rezerve do nemjerljivog C-peptida nije obavezan u svih. Postoje prediktivni faktori koji mogu nagovijestiti povoljnu evoluciju bolesti, s trajnim očuvanjem rezidualne beta stanične funkcije, odnosno s mogućnošću bolje metaboličke

kontrole - prije svih to je odsustvo dijabetičke ketoacidoze. Stoga sve one koji u dijabetes uđu samo s hiperglikemijskim sindromom, bez ketoacidoze, posebno ako su pretili adolescenti valja pratiti i liječiti na poseban način, s obzirom da postoji mogućnost pojave "duplog" ili "hibridnog" dijabetesa.

Dva su valjana objašnjenja postojanja "honeymoon" remisije, posebno ako je ona dugotrajna i izražena: oporavak beta stanica nakon popravljivanja njihovog metaboličkog okruženja i popravljivanje inzulinske senzitivnosti poslije uklanjanja kronične hiperglikemije. Na taj način mjerenje C-peptida postaje odličan pokazatelj uspješnosti terapijskih intervencija (11). Kako suficijentni C-peptid garantira mnogo lakšu i uspješniju gluko-regulaciju, te izbjegavanje dobro poznatih metaboličkih komplikacija, postoje pokušaji da se metodama tercijarne prevencije maksimalno prolongira faza remisije i tako prevenira eventualni nastanak komplikacija (12). Još od Diabetes Control and Complication Trial - DCCT studije, postalo je jasno da je optimalna metabolička kontrola nužan uvjet očuvanja C-peptida. Stoga se inicijalna intenzivirana inzulinska terapija analogima nameće kao neprocjenjivi standard tercijarne prevencije.

Veliki je broj relativno neuspjelih pokušaja u prošlosti da se potakne i prolongira remisija u tipu 1 dijabetesa i na taj način smanje inzulinske potrebe ili čak postigne inzulinska nezavisnost, kao što su upotreba prednisona, azatioprima, ciklosporina... Također testirana je efikasnost i brojnih monoklonskih antitijela, najduže protiv T stanične receptora (hOKT3γ). Pokazano je da ovo anti CD3 monoklonsko antitijelo, ukoliko se da u jednom ciklusu unutar 6 tjedana od početka bolesti, može prezervirati C-peptid u trajanju od 2 godine. Još jedno slično monoklonsko anti CD3 antitijelo označeno kao ChA-glyCD3 u europskoj studiji pokazalo je slične rezultate (DEFEND-1 i Protège studije). U okviru DEFEND-1 (Durable-response therapy Evaluation For Early or New-onset type 1 Diabetes) studije testirana je i efikasnost otelexizumaba, monoklonskog tijela na epsilon lanac CD3 T limfocita sa visokim očekivanjima (13).

TrialNet studija je ispitala daljnje mogućnosti indukcije remisije u novodijagnosticiranih s tipom 1 dijabetesa, upotrebom mycophenolate mofetil-a (MMF, na tržištu poznat kao CellSept) koji inhibira produkciju purina ključnog za propagaciju T staničnog ciklusa i daclizumab-a (DZB, na tržištu poznat kao Zenapax) koji je anti CD25 (protiv interleukina-2) monoklonsko antitijelo, ali s obeshrabrujućim rezultatima. Novi cilj u tercijarnoj prevenciji postaje i CTLA4 - poznata kostimulirajuća molekula sa suprimirajućim efektom na T limfocitnu aktivnost - monoklonsko antitijelo CTLA4-Ig (Abatacept) blokira kostimulaciju neophodnu za kompletnu T ćelijsku aktivaciju. Rezultati se očekuju.

Davanjem GAD-alum cjepiva može se inducirati imuna tolerancija i tako prevenirati dalji razvoj bolesti - ukoliko se da unutar 6 mjeseci od početka terapije može pokazati odlične rezultate (14). Dobre rezultate u pilot studiji u smislu dugotrajnog očuvanja C-peptida pokazuje i davanje anti TNF-α lijeka etanercept-a (Embera). Najoptimističnija su najnovija istraživanja Dan Ploug Christensen-a u Kopenhagu, koji je davanjem Lysine deacetylase inhibitora (KDACi) zaštitio β-stanica od daljeg oštećenja, uz odličnu toleranciju. Ovim se KDACi potencijalno kandidira za imunomodulatornu molekulu budućnosti (15). Medikamenti koji mogu pomoći u indukciji remisije u dijabetesu su metformin i SGLT-2 inhibitori (16).

ETABLIRANI TIP 1 DIJABETESA

Onda kada dođe do potpunog uništenja mase beta stanica jedini način ostaje supstitucija: inzulinom, transplantacijom ili matičnim stanicama.

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada

u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young. <https://teddy.epi.usf.edu/> 2014.
2. Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupré J, Krischer JP, Åkerblom HK for the TRIGR Study Group. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (6): 1814-20.
3. Horta BL, Victora CL. Evidence on the long-term effects of breast feeding: systematic reviews and meta analyses. WHO; 2007: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307>.
4. Hummel S, Pflüger M, Hummel M, Bonifacio E, Ziegler AG. Primary dietary intervention study to reduce the risk of islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes: the BABYDIET study. *Diabetes Care* 2011; 34 (6): 1301-5.
5. Munger KL, Levin LI, Massa J, Horst R, Orban T and Ascherio A. Preclinical Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Type 1 Diabetes in a Cohort of US Military Personnel. *American Journal of Epidemiology* 2013; 177 (5): 411-9.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (12): 3908.
7. Cooke A. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes? *Immunology* 2009; 126 (1): 12-7.
8. F. Kreuser F, Kromeyer-Hauschild K, Gollhofer A, Korsten-Reck U, Röttger K. "Obese Equals Lazy?" Analysis of the Association between Weight Status and Physical Activity in Children. *J Obes*. 2013;2013:437017. Published online 2013 February 28. doi:10.1155/2013/437017. "Obese Equals Lazy?" Analysis of the Association between Weight Status and Physical Activity in Children.
9. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson F et al. Pancreatic Islet Autoantibodies as Predictors of Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009; 32 (12): 2269-74.
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (1): 11-66. Published online 2012 December 10. doi:10.2337/dc13-S011.
11. Sherr JL, Ghazi T, Wurtz A, Rink L, Herold KC. Characterization of residual β cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30 (2): 154-62.
12. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 832-6.
13. Chatenoud L, Bluestone JA. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nature Reviews Immunology* 2007; 7 (8): 622-32.
14. Morales AE, Thraikill JA. GAD-alum immunotherapy in Type 1 diabetes mellitus. *Immunotherapy* 2011; 3 (3): 323-32.
15. Christensena DP, Gysemansb C, Lundha M et al. Lysine deacetylase inhibition prevents diabetes by chromatin-independent immunoregulation and β -cell protection. <http://www.pnas.org/content/early/2014/1320850111>
16. Tosur M, Redondo MJ, Lyons SK. Adjuvant Pharmacotherapies to Insulin for the Treatment of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2018; 18: 79.

Summary

CAN TYPE 1 DIABETES BE PREVENTED?

Saša Živić, Sandra Stanković, Jelena Vučić, Karin Vasić, Tatjana Stanković, Dejan Milojević

Prevention of diabetes in childhood and adolescence can be conducted on three levels: primary, secondary and tertiary. Primary prevention refers to the avoidance of harmful environmental factors, especially early in life, which emphasizes the importance of paediatrics. Persons with increased risk for diabetes can be identified by HLA haplotype determination. It is necessary to insist on healthy dietary habits such as breastfeeding, avoiding of certain nutritive allergens, sufficient vitamin D supplementation, and healthy lifestyles without obesity in this group. Secondary prevention includes procedures performed when the autoimmune reaction has already been established. This can reduce the intensity of autoimmune destruction of beta cells, delaying or moderating the onset of type 1 diabetes. Autoimmunity in diabetes is recognized by characteristic autoantibodies (GAD, ICA, IA-2 or ICA 512, IAA), although it may be important to determine the glycosylated haemoglobin A1 and C-peptide. It is necessary to continue with implementation of the procedures carried in primary prevention. Tertiary prevention involves all procedures that are performed when diabetes is clinically present, with the aim of reducing the loss of insular beta cells. Although it is unambiguous that remission period in diabetes is time-limited, a further fall of the endocrine reserve to the immeasurable C-peptide level is not mandatory in all patients. There are predictive factors that can suggest a favorable disease. Among numerous immune modulation attempts in the induction of remission, in the case of "double" or "hybrid" diabetes forms medicaments, like metformin and SGLT-2 inhibitors, may be used.

Descriptors: TYPE 1 DIABETES, PRIMARY PREVENTION, SECONDARY PREVENTION, TERTIARY PREVENTION, BREASTFEEDING, DIETARY FACTORS, LIFESTYLE, C-PEPTIDE, METFORMIN, SGLT-2 INHIBITORS

Primljeno/Received: 12. 2. 2019.
Prihvaćeno/Accepted: 10. 3. 2019.