Głos Zarządu

Primum non nocere w immunomodulującym leczeniu przyczynowym cukrzycy

Chciałbym podzielić się z Państwem kilkoma moimi wątpliwościami dotyczącymi badań interwencyjnych w leczeniu autoimmunologicznej cukrzycy typu 1. Wśród diabetologów zajmujących się cukrzycą typu 1 istnieje chęć i potrzeba znalezienia efektywnej metody leczenia prewencyjnego dla pacjentów z przetrwałą resztkową endogenną insulinosekrecją oraz osób z wysokim genetycznie uwarunkowanym ryzykiem rozwoju immunologicznej destrukcji wysp trzustkowych. Prowadzono wiele badań klinicznych o charakterze interwencji terapeutycznych z wykorzystaniem na przykład cyklosporyny, insuliny, przeciwciał anty-CD3 i CD20, szczepionki GAD jako czynników immunomodulujących. Kilka lat temu także grupa polskich badaczy z ośrodka w Gdańsku wprowadziła protokół immunointerwencyjny z zastosowaniem ekspansji autologicznych limfocytów T regulatorowych CD4+CD25highCD127- (Tregs). Badania te wykazały, że pojedyncza podaż komórek Treg wydłuża remisję choroby u dzieci z cukrzycą typu 1, ale efekt ten zależy od czasu, w jakim obserwuje się we krwi pacjenta zwiększoną liczbę komórek Treg. Również inne interwencyjne badania kliniczne pokazywały jedynie przejściową poprawę funkcjonowania przetrwałych komórek beta wysp trzustkowych u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Obserwacje te były rozczarowujące zarówno dla świata medycznego, jak i przede wszystkich dla pacjentów i ich rodzin, którzy oczekiwali wyleczenia choroby. Udział w tego typu interwencyjnych badaniach klinicznych mógł być nawet, w perspektywie czasu, szkodliwy z punktu widzenia pacjenta, gdyż może on tracić motywację do standardowego leczenia insuliną. Efekt ten należy brać pod uwagę w trakcie procesu rekrutacyjnego osób do badań interwencyjnych w cukrzycy.

Drugą grupą, która mogłyby odnieść korzyść z immunomodulacji, są osoby z wysokim genetycznym ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 1 i mające w surowicy wiele typów przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek beta wysp trzustkowych. W tym celu grupy badawcze zrzeszone w TrialNet zaproponowały ostatnio modyfikację definicji autoimmunologicznej postaci cukrzycy, dodając dwie fazy przedkliniczne choroby jako potencjalne populacje do interwencji immunologicznych. W czasie ostatniego dorocznego zjazdu *American Diabetes Association* (ADA) w San Diego odbyła się bardzo nagłaśniana sesja dotycząca wyników badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii. Prof. Desmond Schatz przedstawił rezultaty badania TrialNetu z zastosowaniem doustnej insuliny, pokazując, że w ramieniu interwencyjnym opóźniono wystąpienie klinicznych objawów cukrzycy o więcej niż jeden rok. Dwa inne doniesienia pokazały niewielką skuteczność zastosowania imatynibu i szczepionki GAD u pacjentów w przedklinicznej fazie choroby. Równocześnie należy zwrócić uwagę na doniesienia, że skrining genetyczny u niemowląt w kierunku ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1 niesie ryzyko nasilenia strachu i stresu u rodziców. Ponadto utrzymywanie się przeciwciał przeciw antygenom komórek beta u dzieci wiąże się z bardzo wysokim poziomem stresu rodziców. Prawdopodobnie jest to kolejny negatywny efekt prowadzenia badań skriningowych i interwencyjnych w rodzinach chorych na cukrzycę typu 1. Wnioskiem płynącym z sesji ADA jest fakt, że dotychczasowa nieskuteczność leczenia immunomodulującego wynika z naszej niewystarczającej wiedzy na temat złożonej patogenezy choroby. Być może skutecznych interwencji immunologicznych należy szukać w przypadku zastosowania więcej niż jednego czynnika immunomodulującego u pojedynczego pacjenta tak, aby wpłynąć jednocześnie na kilka szlaków sygnałowych komórek immunokompetentnych. Jednakże miarom skuteczności klinicznej nowych badań interwencyjnych w cukrzycy typu 1 należy przeciwstawić aspekty psychologiczne, które mogą być szkodliwe dla pacjentów i ich rodzin.

W imieniu Zarządu PTD
Prof. Wojciech Młynarski