

Proč začít se screeningem preklinických stadií diabetu 1. typu právě teď?

MUDr. Barbora Berka, MUDr. Vít Neuman, Ph.D., doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D.,
prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Diabetes 1. typu (DM1) patří mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku. Jeho incidence u nás dlouhodobě roste. U téměř třetiny z nově diagnostikovaných dětí je při diagnóze přítomna diabetická ketoacidóza (DKA) různého stupně závažnosti. V tomto článku bychom rádi představili pilotní screeningový projekt Betty, který umožňuje odhalit diabetes v jeho preklinických stadiích, a představuje tak účinnou prevenci DKA. Screening, jehož principem je detekce autoprotilátek specifických pro DM1 ze vzorku kapilární krve, je určen všem dětem ve věku od 2 do 18 let.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, screening, diabetická ketoacidóza, prevence.

Why consider screening for preclinical stages of type 1 diabetes in children?

Type one diabetes (T1D) is one of the most common chronic pediatric diseases with continuously increasing incidence. Approximately one third of newly diagnosed children suffer from diabetic ketoacidosis (DKA). In this article we would like to introduce the Betty project, a pilot T1D screening programme that detects T1D in its early preclinical stages and effectively prevents DKA at T1D onset. The screening can be offered to children from 2 to 18 years of age and is based on T1D specific autoantibody detection in capillary blood.

Key words: type one diabetes, screening, diabetic ketoacidosis, prevention.

Úvod

Diabetes 1. typu (DM1) patří mezi nejčastější chronická onemocnění dětského věku. Jeho incidence u nás v posledních 30 letech stoupá každoročně o necelých 5%, od roku 1989 tak vzrostla více než čtyřnásobně (1). V posledních letech je v České republice diagnostikováno přibližně 450 dětí ročně, přičemž u téměř třetiny z nich je v čase diagnózy přítomna diabetická ketoacidóza (DKA), život ohrožující stav vyžadující urgentní hospitalizaci na jednotce intenzivní péče (2). V případech těžké DKA se jedná o závažný rozvrat vnitřního prostředí, který může mít celoživotní následky na kognitivní a neurologické funkce dítěte (3, 4).

Přes současné pokročilé možnosti monitorace a léčby je DM1 stále spojen s vysou-

kou morbiditou a má značný vliv na kvalitu života pacientů a jejich rodin (5, 6). V rámci pilotního screeningového projektu Betty, který v tomto článku představujeme, mají rodiče českých dětí od listopadu minulého roku možnost odhalit DM1 včas a předejít tak akutním i dlouhodobým komplikacím. Screening je založen na vyšetření přítomnosti ostrůvkových autoprotilátek, které se v krvi pacientů s DM1 nachází od samého začátku autoimunitního procesu zaměřeného proti beta buňkám pankreatu.

Stadia diabetu 1. typu

Diabetes 1. typu vzniká na podkladě destrukce pankreatických beta buněk autoimunitním procesem, který postupně způsobuje snížení jejich kapacity a absolutní nedo-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Projekt Betty probíhá s podporou EU grantu HORIZON-JU-IHI-2022-03-01 a pod záštitou České pediatrické a České diabetologické společnosti ČLS JEP.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(2):71-74

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.014>

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 3. 2024

prof. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

zdenek.sumnik@fnmotol.cz

statek inzulínu. Podle mezinárodní klasifikace rozlišujeme tři na sebe navazující stadia DM1 (Obr. 1, Tabulka 1), v jejichž průběhu dochází k postupnému úbytku funkčních beta buněk (7, 8, 9). Stadia 1 a 2 představují takzvané časné či preklinické fáze DM1.

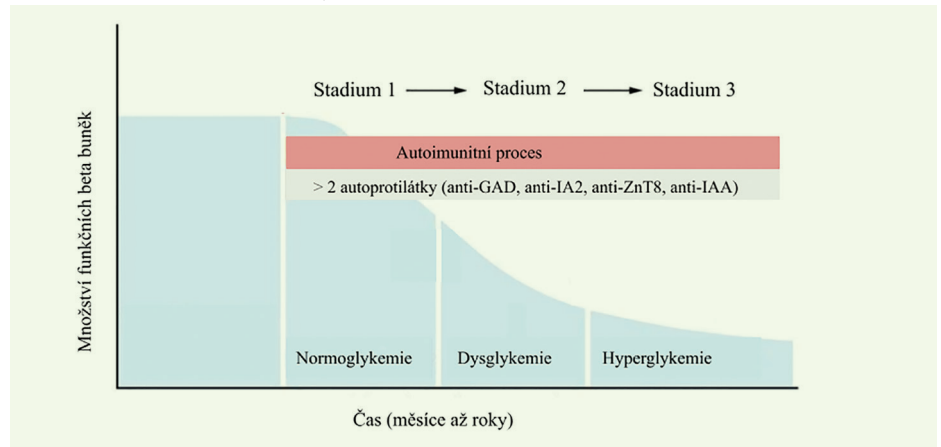
Stadium 1 je charakterizováno přítomností dvou nebo více specifických ostrůvkových autoprotilátek. Konkrétně se jedná o protilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), protilátky proti ostrůvkovému antigenu 2 (anti-IA2), protilátky proti inzulínu (anti-IAA) a protilátky proti zinkovému transportéru typu 8 (anti-ZnT8). Ve stadiu 1 je produkce inzulínu dostatečná k udržení normální glykemie. Ve **stadiu 2** se již glykemie začíná postupně zvyšovat, biochemicky této fázi odpovídá tzv. porucha glukózové tolerance či zvýšená lačná glykemie (5,6–6,9 mmol/l). Glykovaný hemoglobin stoupá nad 39 mmol/mol, je však nižší než 48 mmol/mol. Dítě je asymptomatické. Typické osmotické příznaky DM1 (polyurie, polydypsie, úbytek hmotnosti) se objevují až ve **stadiu 3**, tedy ve fázi manifestní hyperglykemie, kdy je dnes diagnostikována většina dětí s DM1. Stadia DM1 ilustruje Tabulka 1.

Výskyt autoprotilátek tedy o měsíce až roky předchází klinickou manifestací onemocnění. Dnes víme, že se serokonverzí (objevení autoprotilátek) nejčastěji dochází již v batolecím věku (10, 11). Samotná přítomnost autoprotilátek beta buňky nepoškozuje (primárními efektorovými buňkami jsou u DM1 autoreaktivní T lymfocyty), představují však důležitý diagnostický marker.

V případě positivity dvou a více ostrůvkových autoprotilátek je progresse do klinického diabetu 1. typu téměř jistá (Obr. 2), přibližně 95 % za 20 let (12, 13). Ke stanovení diagnózy preklinických fází DM1 proto stačí průkaz jejich přítomnosti.

Rychlost destrukce beta buněk, a tedy rychlost vývoje onemocnění směrem ke klinickému diabetu, je ovlivněna řadou faktorů. Velmi důležitou roli hraje věk dítěte, přičemž rychlejší rozvoj klinického diabetu lze předpokládat při serokonverzi v nízkém věku (11). Záleží také na typu autoprotilátek, vyšší riziko progresse je spojeno s přítomností autoprotilátky anti-IA2 (14, 15). Pravděpodobnost progresse do fáze klinického diabetu v průběhu 5 let je 44 % u dětí ve stadiu 1 a 75 % u dětí ve stadiu 2 (13). Při

Obr. 1. Stadia rozvoje diabetu 1. typu – aktuální klasifikace (dle 7, 8)



pozitivě pouze jedné autoprotilátky je riziko rozvoje klinického diabetu výrazně nižší, udává se přibližně 15 % v následujících 10 letech (11). Pozitivita jedné autoprotilátky může též být přechodná a spontánně vymizet (16).

Screening preklinických stadií DM1 a jeho výhody

Jelikož přítomnost dvou a více specifických autoprotilátek téměř s jistotou předpovídá budoucí rozvoj klinického DM1, jedná se o vysoce specifický marker preklinických stadií onemocnění. Toto vyšetření lze provádět s velmi vysokou přesností z kapilární krve (17), což přibližuje screening klinickému využití u dětí. Odhalení časných stadií diabetu vyšetřením autoprotilátek může přinést dětem v preklinických fázích řadu výhod:

1. Účinnou prevencí diabetické ketoacidózy.
2. Personalizované sledování a adekvátní načasování zahájení inzulínoterapie.

3. Dlouhodobě lepší kompenzaci diabetu a prevenci rozvoje pozdních komplikací diabetu.
4. Možnost zapojení do intervenčních studií zaměřených na zpomalení progresse DM1.
5. Čas se na onemocnění a život s ním připravit.

Staging, tedy rozlišení, o kterou fázi onemocnění se jedná, stejně jako dlouhodobé sledování dětí s pozitivitou dvou autoprotilátek, patří do rukou dětského diabetologa, ideálně v Centru vysoce specializované péče pro léčbu dětského diabetu (18).

Díky pravidelnému sledování a načasování zahájení inzulínoterapie představuje screening DM1 účinnou prevencí diabetické ketoacidózy (19). V současné době je DKA v zemích střední Evropy přítomna přibližně u třetiny dětí s nově diagnostikovaným DM1 (Tabulka 2) (2). Mezi dětmi s diabetem, které prošly německým pilotním screeningovým

Tab. 1. Biochemické a klinické charakteristiky stadií diabetu 1. typu (dle 7, 8)

	Stadium 1 (normoglykemie)	Stadium 2 (dysglykemie)	Stadium 3 (hyperglykemie)
Glykemie nalačno	< 5,6 mmol/l	5,6–6,9 mmol/l	≥ 7,0 mmol/l
HbA1c	< 39 mmol/mol	39–47 mmol/mol	≥ 48 mmol/mol
OGTT* (glykemie ve 120. minutě)	< 7,8 mmol/l	7,8–11,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l
Příznaky	ne	ne	ano

*orální glukózový toleranční test

Tab. 2. Porovnání frekvence diabetické ketoacidózy při diagnóze DM1 mezi Českou republikou a Německem mezi lety 2006–2021 (dle 2, 28). Děti zařazené do screeningového programu Fr1da měly řádově nižší riziko rozvoje této závažné akutní komplikace

	Výskyt diabetické ketoacidózy při diagnóze DM1			
	2006–2019	2015–2022	2020	2021
Česká republika	23,2 %		29,9 %	33,3 %
Německo	20,3 %		33,5 %	34,3 %
Screeningový program Fr1da		2,5 %		

programem zvaným Fr1da, byla DKA přítomna pouze v 2,5 % (Tabulka 2) (19). Absence DKA při manifestaci a detekce DM1 skrze populační screening jsou spojeny s lepší dlouhodobou kompenzací onemocnění (20, 21). Prevence DKA prostřednictvím odhalení preklinických stadií DM1 screeningem je tak důležitým směrem současné pediatrie.

Screening diabetu 1. typu v Evropě a ve světě

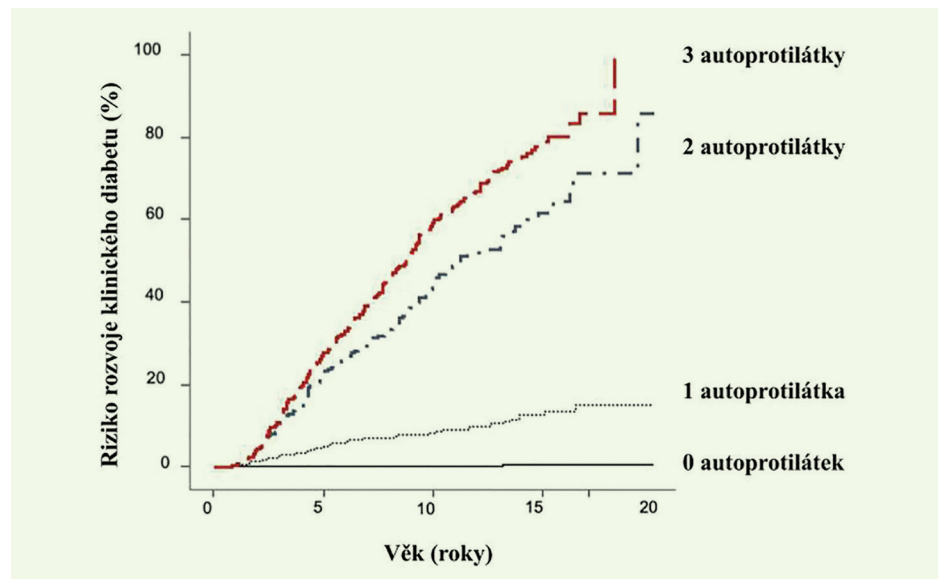
Největší zkušenosti se screeningem DM1 mají v Bavorsku, kde program zvaný Fr1da probíhá již od roku 2015 (22). Od té doby bylo otestováno téměř 200 000 dětí a odhaleno více než 500 dětí s preklinickým DM1 (Ziegler AG. EDENT1FI Kick-off meeting, Mnichov, 20. 11. 2023). Projekt byl v následujících letech rozšířen i do dalších spolkových zemí. Screening je v SRN založen na testování v ordinacích praktických lékařů pro děti a dorost, konkrétně v Bavorsku jsou do screeningového programu zapojeny více než dvě třetiny pediatriů.

Novinkou je zahájení národního screeningového programu v Itálii. Dne 13. září 2023 byl italským parlamentem jednohlasně schválen zákon o populačním screeningu diabetu 1. typu a celiakie u dětí. Od letošního roku je tak vyšetření ostrůvkových autoprotilátek dostupné všem dětem ve věku od jednoho do sedmnácti let. Tomuto kroku předcházela pilotní projekt UNISCREEN, který screening DM1 v rámci větší sady vyšetření nabízel výhradně obyvatelům obce Cantalupo na předměstí Milána a byl spojen s obrovskou podporou italské veřejnosti (23).

Mezi další evropské země, ve kterých probíhají pilotní projekty screeningu DM1 v některých regionech patří Finsko, Švédsko a Velká Británie (24, 25). Rozsáhlé screeningové programy probíhají také v USA (projekt ASK) a v Austrálii (T1D National screening pilot).

Na základě uvedených úspěšných lokálních projektů byla s podporou grantu EU Horizon a evropských a amerických nadací v roce 2023 spuštěna evropská iniciativa EDENT1FI, jejímž cílem je rozšíření populačního screeningu DM1 (Obr. 3). V následujících pěti letech tak pod touto iniciativou dojde ke spuštění screeningových programů ve

Obr. 2. Riziko progresu do klinického diabetu podle počtu pozitivních autoprotilátek. V případě přítomnosti dvou či více autoprotilátek je vývoj do manifestního diabetu prakticky jistý (upraveno dle (11))



Obr. 3. Logo evropské iniciativy EDENT1FI (www.edent1fi.eu)



EDENT1FI (European action for the Diagnosis of Early Non-clinical Type 1 diabetes For disease Interception) is a global collaboration among academia, industry, and charities, working to combat Type 1 Diabetes (T1D) at its pre-clinical stage. With funding from the Innovative Health Initiative (IHI), this 5-year (Nov 1st 2023 – Oct 31st 2028) Horizon Europe project aims to pioneer innovative approaches to T1D diagnosis and care, with a focus on early detection and prevention.

vybraných zemích Evropy včetně České republiky. Dětem, u kterých screening odhalí preklinický DM1, bude následně na míru dle individuálního rizika progresu doporučeno pravidelné sledování v diabetologických centrech. V rámci EDENT1FI také vzniká jednotný evropský registr pacientů v časných fázích DM1, který usnadní přípravu intervenčních studií zaměřených na zpomalení progresu onemocnění a umožní tak zapojení pacientů ze všech zúčastněných zemí.

Screening diabetu 1. typu v ČR – Projekt Betty

V rámci evropské iniciativy EDENT1FI a pod záštitou České pediatrie a České diabetologické společnosti ČLS JEP vznikl koncem minulého roku český screeningový projekt **betty – Bez diabetu 1. typu** (Obr. 4). Tento program nabízí vyšetření ostrůvkových autoprotilátek dětem ve věku od 2 do 18 let bez ohledu na přítomnost diabetu

v rodině. Vyšetření spočívá v testování přítomnosti autoprotilátek specifických pro DM1 z malého vzorku kapilární nebo žilní krve. Pro tento odběr není třeba žádná speciální příprava a lze jej připojit k jakémukoliv jinému krevnímu odběru. Cílem projektu je

Obr. 4. Informační leták českého screeningového projektu „Betty – Bez diabetu 1. typu“ (www.projektbetty.cz)



umožnit dětem z celé České republiky časnou diagnostiku DM1, eliminaci rozvoje DKA, adekvátní sledování a výhledově i účinnou prevenci. Klíčová pro úspěch projektu bude spolupráce s ordinacemi praktických lékařů pro děti a dorost, kde bude jednorázový kapilární odběr převážně probíhat. V případě zájmu o spolupráci na tomto programu nebo s dalšími dotazy lze kontaktovat koordinátory projektu Betty na emailové adrese betty@fnmotol.cz nebo na webu www.projektbetty.cz. Projekt je koordinován z Diabetologického centra Pediatrické kliniky 2. LF UK a FN v Motole.

Prevence diabetu 1. typu se stává realitou

V posledních letech došlo k několika zásadním objevům, které pacientům v preklinických stádiích významně přiblížily efektivní prevenci diabetu. První lék schopný ovlivnit rychlost diabetogenního procesu byl v listopadu 2022 schválen americkou lékovou agenturou FDA. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku zaměřenou proti CD3 lymfocytům nazvanou teplizumab, která dokáže u pacientů v preklinickém stadiu DM1 oddálit zahájení inzulínoterapie v průměru o dva roky (27). Zpomalení diabetogenního

procesu má největší smysl právě v preklinických stádiích DM1, pro jejichž odhalení je populační screening nezbytným předpokladem.

Závěr

Zavedení populačního screeningu diabetu 1. typu v dětském věku má velký potenciál ke snížení proporce dětí přicházejících v diabetické ketoacidóze, zlepšení dlouhodobé kontroly diabetu a výhledově i oddálení klinické diagnózy a zahájení účinné prevence. Pilotní projekt Betty je určen všem dětem z ČR, jejich zapojení do projektu je bezplatné a nevede k navýšení nákladů pro ordinaci PLDD.

LITERATURA

- Cinek O, Slavenko M, Pomahačová R, et al. Type 1 diabetes incidence increased during the COVID-19 pandemic years 2020-2021 in Czechia: Results from a large population-based pediatric register. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):956-960. doi:10.1111/peidi.13405.
- Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):786-794. doi:10.1016/S2213-8587(22)00246-7.
- Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562. doi:10.2337/dc13-1904.
- Cacciatore M, Grasso EA, Tripodi R, Chiarelli F. Impact of glucose metabolism on the developing brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1047545. Published 2022 Dec 23. doi:10.3389/fendo.2022.1047545.
- Laffel LM, Connell A, Vangsnens L, Goebel-Fabbri A, Mansfield A, Anderson BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes: relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3067-3073. doi:10.2337/diacare.26.11.3067.
- McGill DE, Volkening LK, Pober DM, Muir AB, Young-Hyman DL, Laffel LM. Depressive Symptoms at Critical Times in Youth With Type 1 Diabetes: Following Type 1 Diabetes Diagnosis and Insulin Pump Initiation. *J Adolesc Health*. 2018;62(2):219-225. doi:10.1016/j.jadohealth.2017.09.017.
- Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1175-1187. doi:10.1111/peidi.13410.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002.
- Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, et al., Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP. *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa*. 2022;25(2):47-56.
- Ziegler AG, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group.

- Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(7):1937-1943. doi:10.1007/s00125-012-2472-x.
- Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. Published online February 24, 2021. doi:10.2337/dc20-2122.
- Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309(23):2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285.
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419.
- Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening [published correction appears in *Diabetologia*. 2022 Oct 4;]. *Diabetologia*. 2022;65(12):2121-2131. doi:10.1007/s00125-022-05780-9.
- De Grijse J, Asanghanwa M, Nouthe B, et al. Predictive power of screening for antibodies against insulinoma-associated protein 2 beta (IA-2beta) and zinc transporter-8 to select first-degree relatives of type 1 diabetic patients with risk of rapid progression to clinical onset of the disease: implications for prevention trials. *Diabetologia*. 2010;53(3):517-524. doi:10.1007/s00125-009-1618-y.
- Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of β -Cell Autoimmunity Changes Risk of Type 1 Diabetes: TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1535-1542. doi:10.2337/dc16-0181.
- Raab J, Haupt F, Scholz M, et al. Capillary blood islet autoantibody screening for identifying pre-type 1 diabetes in the general population: design and initial results of the Fr1da study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e011144. Published 2016 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2016-011144.
- Centra vysoce specializované péče pro léčbu dětského diabetu. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. [Internet]. 2023 Feb 6. [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://www.mzcr.cz/centra-vysoce-specializovane-pecce-pro-lecbu-detskeho-diabetu/>
- Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023;66(9):1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0.

- Diabetologia. 2023;66(9):1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0.
- Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes Predicts Poor Long-term Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1249-1255. doi:10.2337/dc17-0558.
- Lundgren M, Jonsdottir B, Elding Larsson H; DiPiS study group. Effect of screening for type 1 diabetes on early metabolic control: the DiPiS study. *Diabetologia*. 2019;62(1):53-57. doi:10.1007/s00125-018-4706-z.
- Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020;323(4):339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565.
- Bosi E. Universal Capillary Screening for Chronic Autoimmune, Metabolic and Cardiovascular Diseases: Feasibility and Acceptability Pilot Study. (UNISCREEN). In: ctv.veeva.com [Internet]. 2023 May 30. [cited 2024 Jan 21]. Available from: <https://ctv.veeva.com/study/universal-capillary-screening-for-chronic-autoimmune-metabolic-and-cardiovascular-diseases-feasibi>.
- Quinn LM, Shukla D, Greenfield SM, et al. Early Surveillance for Autoimmune diabetes: protocol for a qualitative study of general population and stakeholder perspectives on screening for type 1 diabetes in the UK (ELSA 1). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(2):e002750. doi:10.1136/bmj-drc-2021-002750.
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. doi:10.2337/dbi20-0054.
- Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes [published correction appears in *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586]. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226.
- Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest*. 2021;131(8):e142242. doi:10.1172/JCI142242.
- Hummel S, Carl J, Friedl N, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023;66(9):1633-1642. doi:10.1007/s00125-023-05953-0.