

Η πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ 1) προκαλείται από την καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans. Πιστεύεται ότι αιτία της νόσου είναι ο συνδυασμός της δράσης μη γενετικών (περιβαλλοντικών) παραγόντων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, με αποτέλεσμα την έναρξη της αυτοάνοσης καταστροφικής διεργασίας. Οι αυτοάνοσες αντιδράσεις του οργανισμού είναι ιδιαίτερα έντονες κατά την έναρξη της νόσου, κατά την οποία παρατηρείται μια διήθηση των νησιδίων του παγκρέατος από T και B-λεμφοκύτταρα, πλάσματοκύτταρα και μακροφάγα. Με τη χρήση γενετικών, ανοσοολογικών και μεταβολικών δεικτών είναι δυνατή η αναγνώριση ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη. Μάλιστα, η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην πρόβλεψη του ΣΔΤ 1 έχει οδηγήσει στη διερεύνηση στρατηγικών παρέμβασης στην ανάπτυξη της νόσου πριν από την ολική καταστροφή της μάζας των β-κυττάρων. Καθένα από τα στάδια που οδηγούν στην κλινική έναρξη του ΣΔΤ 1 πρέπει να μελετηθεί, προκειμένου να διαπιστωθεί αν αποτελεί ευκαιρία για παρέμβαση με σκοπό την πρόληψη της νόσου. Οι προσεγγίσεις που μελετώνται σήμερα περιλαμβάνουν τη διαιτητική αγωγή, τη γενική ανοσοκαταστολή (π.χ. χορήγηση κυκλοσπορίνης, αζαθειοπρίνης), φάρμακα που εμποδίζουν την καταστροφή των β-κυττάρων (π.χ. νικοτινιμίδη), ανοσοθεραπεία μέσω πεπτιδίων (π.χ. χορήγηση ινσουλίνης), χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και κυτταροκινών, καθώς και τη γονιδιακή θεραπεία. Ιδανικά, η αναγνώριση ειδικών διαβητογόνων αντιγόνων θα επιτρέψει πιθανώς το σχεδιασμό εμβολιασμού του γενικού πληθυσμού ενάντια στο διαβήτη. Προγράμματα που στοχεύουν στην πρόβλεψη και την πρόληψη του ΣΔΤ 1 βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη ή σε φάση σχεδιασμού σε αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο, που προκαλείται από διάφορες αιτίες και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Μπορεί να διακριθεί σε δύο κυρίως τύπους. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ 1, type 1 diabetes mellitus, T1DM), ο οποίος χαρακτηρίζεται από την τάση ανάπτυξης κετοξέωσης επί ινσουλινοανεπάρκειας, απαιτεί χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης. Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM–σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2)

σχετίζεται με ηπιότερης μορφής υπεργλυκαιμία και δεν οδηγεί σε κετοξέωση. Ο ΣΔΤ 1 εμφανίζεται συνήθως σε παιδική ηλικία, ενώ ο τύπου 2 εμφανίζεται γενικά μετά την ηλικία των 40 ετών.¹

Ο ΣΔΤ 1 αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές και συχνές μεταβολικές διαταραχές, προσβάλλοντας περίπου ένα άτομο στα 300 στις ΗΠΑ, ενώ, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες, η επίπτωσή του στην Ευρώπη αυξάνεται.²⁻⁴ Στη χώρα μας, η επίπτωση του ΣΔΤ 1 είναι 9/100.000 παιδιά ανά χρόνο στην περιοχή της Αθήνας και αρκετά χαμηλότερη στις αγροτικές και ημιαστικές

Π. Πάσχου

Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Prevention of type 1 diabetes mellitus

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Πρόληψη
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Υποβλήθηκε 17.1.2001
Εγκρίθηκε 3.9.2001

περιοχές (6,2 στη Βόρεια Ελλάδα και 4,6 στην Κρήτη).^{5,6} Παρά το γεγονός ότι η θεραπεία με ινσουλίνη επιτρέπει στους περισσότερους ασθενείς τη συνέχιση μιας δραστήριας ζωής, η υποκατάσταση αυτή είναι ατελής, αφού δεν επαναφέρει τη φυσιολογική ομοιόσταση. Οι μεταβολικές ανωμαλίες έχουν ως αποτέλεσμα τη μετέπειτα ανάπτυξη επιπλοκών, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η καρδιακή νόσος.^{2,7,8}

Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στον τομέα της κατανόησης της παθογένειας της νόσου. Είναι πλέον σαφές ότι ο ΣΔΤ 1 προκαλείται από τη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, με αποτέλεσμα την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος και την ανεπάρκεια παραγωγής ινσουλίνης.⁹ Αυτή η γνώση έχει οδηγήσει στη διερεύνηση της δυνατότητας εφαρμογής ανοσολογικών, γενετικών και μεταβολικών εξετάσεων για τον εντοπισμό ατόμων που πιθανότατα θα εμφανίσουν διαβήτη. Τα αποτελέσματα τέτοιων εξετάσεων, οι οποίες βέβαια γίνονται σήμερα σε περιορισμένη κλίμακα, είναι τόσο ενθαρρυντικά, ώστε η δυνατότητα ανιχνευτικών προγραμμάτων (screening) του γενικού πληθυσμού στα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου να φαίνεται πλέον πολύ κοντινή. Η ανασκόπηση αυτή ασχολείται με τα σημαντικά βήματα που γίνονται προς την κατεύθυνση της πρόληψης του διαβήτη τύπου 1, η ύπαρξη της οποίας είναι απαραίτητη για την εφαρμογή ανιχνευτικών προγραμμάτων.¹⁰

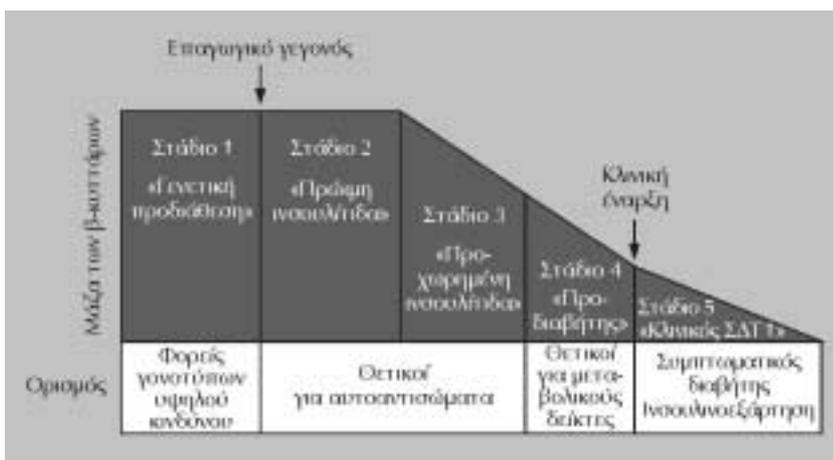
2. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Η παθογένεια του ΣΔΤ 1 περιλαμβάνει τη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα σε παράγοντες που προωθούν την ανάπτυξή του και παράγοντες που την καθυστερούν

ή την προλαβαίνουν. Ακριβώς επειδή πριν από την εμφάνιση της κλινικής μορφής της νόσου προηγείται μια διαδικασία μηνών ή και ετών, προσφέρεται η δυνατότητα παρέμβασης σε περισσότερες από μία χρονικές στιγμές, διακόποντας ενδεχομένως σε κάποιο σημείο την αλυσίδα των γεγονότων που οδηγούν στο διαβήτη και εμποδίζοντας την εμφάνισή του. Μάλιστα, σήμερα, το γεγονός ότι είναι πλέον δυνατή σε μεγάλο βαθμό η εντόπιση των ατόμων που πρόκειται να νοσήσουν, επιτρέπει την προσπάθεια για έγκαιρη παρέμβαση, πριν οι βλάβες που προκαλούνται από το ΣΔΤ 1 γίνουν πιθανόν μη ανατάξιμες.

Στην εικόνα 1 φαίνονται τα στάδια της πορείας που οδηγεί στην κλινική μορφή του ΣΤΔ 1. Καθένα από αυτά αποτελεί και πιθανή ευκαιρία για παρέμβαση, με σκοπό την πρόληψη της εμφάνισης της νόσου.

Η παθογενετική διαδικασία ξεκινάει με τη γενετική προδιάθεση, ενώ στα άτομα αυτά φαίνεται ότι υπάρχει φυσιολογική μάζα, δομή και λειτουργία των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Η υποκλινική πρώιμη ινσουλίτιδα αποτελεί το δεύτερο στάδιο της αλληλουχίας των γεγονότων που οδηγούν στην καταστροφή των β-κυττάρων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Ως ινσουλίτιδα ορίζεται η χαρακτηριστική διήθηση των νησιδίων του Langerhans από μονοκύρνια κύτταρα, ενώ ο εξωκρινής ιστός παραμένει άθικτος.¹² Η κατάσταση αυτή αρχίζει με κάποιο πιθανώς περιβαλλοντικό επαγωγικό γεγονός ανοσοποίησης, οπότε παρατηρείται και η εμφάνιση των αυτοαντισωμάτων. Στο τρίτο στάδιο, την αναγνωρισμένη ινσουλίτιδα, παρουσιάζεται η απώλεια της μάζας των β-κυττάρων. Καθώς εξελίσσεται η απώλεια των κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη, εκδηλώνεται μειωμένη έκλυση ινσουλίνης στην πρώτη φάση της δοκιμής ενδοφλέβιας ανοχής γλυκόζης (IVGTT, μεταβολικός δείκτης πρόβλεψης του ΣΔΤ 1). Η ινσουλίτιδα μπο-



Εικόνα 1. Ευκαιρίες για παρέμβαση με σκοπό την πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ 1).¹¹

ρεί να ακολουθηθεί από αναστροφή της ανοσοαντίδρασης και βελτίωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων, από μια μειωμένη αλλά μόνιμη απώλεια της λειτουργικότητας των β-κυττάρων, χωρίς όμως αυτή ποτέ να προχωρήσει περισσότερο, ή από επιπλέον απώλεια της υπολειπόμενης λειτουργικότητας των β-κυττάρων, που θα οδηγήσει στον προκλινικό διαβήτη (στάδιο 4). Ο συμπτωματικός ΣΤΔ 1, το στάδιο 5 της διαδικασίας, συνιστά το τελικό αποτέλεσμα της προσβολής των β-κυττάρων, με τα κλασικά συμπτώματα και επίπεδο γλυκόζης αίματος μετά από νηστεία μεγαλύτερο από 140 mg/dL, αποδεικνύοντας την απώλεια του μεγαλύτερου μέρους της μάζας των φυσιολογικών β-κυττάρων.¹³

Στη συνέχεια, εξετάζονται οι δυνατότητες που προσφέρονται σήμερα για παρέμβαση, με σκοπό την πρόληψη σε καθένα από τα στάδια της παθογενετικής διεργασίας.

2.1. Στάδιο 1: Γενετική προδιάθεση

Η πρόληψη του ΣΔΤ 1 σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα περιλαμβάνει την αποφυγή των περιβαλλοντικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για συμμετοχή στην εμφάνιση της νόσου.

2.1.1. Διαιτητική αγωγή. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, οι πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλακτος πιστεύεται ότι επάγουν την ανάπτυξη ΣΔΤ 1. Είναι αρκετά ενδιαφέρον επίσης το γεγονός ότι αρουραίοι BB, που στερήθηκαν τη λήψη γάλακτος τις πρώτες 8–12 εβδομάδες της ζωής τους, δεν ανέπτυξαν διαβήτη.¹⁴ Παρόμοια δεδομένα προκύπτουν και από μελέτες σε ποντίκια NOD (non obese diabetic mice, μη παχύσαρκα διαβητικά ποντίκια), ενώ στον ορό ασθενών που πρόσφατα διαγνώστηκαν με διαβήτη βρέθηκαν αντισώματα για πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλακτος.¹⁵ Αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη έρευνα στη Φινλανδία (τη χώρα με τη μεγαλύτερη επίπτωση ΣΔΤ 1 στην Ευρώπη), με σκοπό τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η λήψη αγελαδινού γάλακτος, δηλαδή βόειας λευκωματίνης (bovine serum albumin, BSA), νωρίς στη ζωή οδηγεί σε ευαισθητοποίηση γι' αυτό το μόριο, οπότε στη συνέχεια κάποιο μόριο των β-κυττάρων που μιμείται την BSA προκαλεί την έναρξη της αυτοανοσίας. Σε αυτή την έρευνα, βρέφη που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από ΣΔΤ 1 στερούνται αγελαδινού γάλακτος μέχρι την ηλικία των 9 μηνών. Πρόκειται, λοιπόν, για μια προσπάθεια πρωτοβάθμιας πρόληψης του διαβήτη.^{11,13,16}

2.1.2. Ανοσοθεραπεία μέσω πεπτιδίων–Εμβολιασμός. Θεωρητικά, η καλύτερη μέθοδος για την πρόληψη του διαβήτη θα ήταν η χορήγηση του διαβητογόνου αντιγόνου σε προστατευτική μορφή.^{17,18} Αυτό θα περιελάμβανε

είτε τη χρήση του ίδιου του αντιγόνου είτε κάποιας υπομονάδας ή κάποιου επιτόπου αυτού ή ακόμη κάποιου ομόλογου μορίου, το οποίο θα έχει ίσως συντεθεί στο εργαστήριο. Η αναγνώριση των πρωταρχικών αντιγόνων που προκαλούν την έναρξη της διαδικασίας παθογένεσης του ΣΔΤ 1 αποτελεί τη βάση αυτού του είδους της ανοσορρυθμιστικής παρέμβασης.¹¹

Έτσι, ο εμβολιασμός για ιούς που πιστεύεται ότι προκαλούν ινσουλίτιδα μπορεί να αποτελέσει στρατηγική πρόληψης του ΣΔΤ 1. Η εντυπωσιακή ομολογία ανάμεσα σε μια πρωτεΐνη του ιού Cocksackie B και του GAD (της αποκαρβοξυλάσης, δηλαδή, του γλουταμινικού οξέος, που εκκρίνεται σε β και μη-β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans με την ισομορφή του GAD65) δείχνει ότι ο μιμητισμός ανάμεσα στα δύο μόρια μπορεί να προκαλεί την έναρξη της ινσουλίτιδας.^{19,20} Παρόμοιο παράδειγμα αποτελεί η ομολογία που έχει βρεθεί ανάμεσα στην αλληλουχία της ινσουλίνης του ποντικού NOD και του ρετροϊκού αντιγόνου p73.²¹ Σε αυτά τα ποντίκια, όταν βρίσκονται σε κατάσταση προδιαβήτη, έχει επίσης αναγνωριστεί ένα αυτοαντίσωμα που αντιδρά με ένα μόριο 37 kDa, ομόλογο με το ρετροϊκό αντιγόνο. Είναι λοιπόν πιθανό ότι, με βάση τη δομή των ιών που εμπλέκονται στην παθογένεια του διαβήτη, θα μπορούσαν να σχεδιαστούν εμβόλια με προστατευτική για τη νόσο δράση.¹²

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η επιλεκτική διέγερση του ανοσιακού συστήματος μπορεί να έχει ως στόχο απευθείας αυτοαντιγόνα, όπως για παράδειγμα η ινσουλίνη και το GAD. Η χορήγηση του πεπτιδίου GAD65, ενός αυτοαντιγόνου των β-κυττάρων, μπορεί να προλάβει τον αυτοάνοσο διαβήτη σε πειραματόζωα, επάγοντας ειδική ανοχή σε αυτό το πεπτίδιο.^{22,23} Επιπλέον, σε ποντίκια NOD με προδιάθεση για τη νόσο, ευαισθητοποιημένα στο GAD, T-κύτταρα (Th1-κύτταρα) παράγουν ιντερφερόνη-γ, η οποία εμποδίζει την έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να καταστρέψει τα β-κύτταρα *in vitro*, ενώ σε ποντίκια που έχουν αναπτύξει ανοχή στο GAD και είναι επομένως προστατευμένα από τη νόσο, τα Th1-κύτταρα φαίνεται ότι έχουν κατασταλεί.²⁴ Αυτά τα ευρήματα βρίσκονται σε άμεση συσχέτιση με την παρατήρηση ότι σε ανθρώπους υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στη σύμφυτη (μέσω των Th2-κυττάρων) και την κυτταρική (μέσω των Th1-κυττάρων) αυτοανοσία στο GAD σε εκείνα τα άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν από ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.²⁵

Εξίσου αποτελεσματική μπορεί να είναι και μια μη ειδική διέγερση του ανοσιακού συστήματος. Έτσι, ο εμβολιασμός με CFA (Complete Freund's Adjuvant) προστατεύει τα ποντίκια NOD και τον αρουραίο BB από την

εμφάνιση διαβήτη. Επιπλέον, η μεταμόσχευση λεμφαδενικών ή σπληνικών κυττάρων από ποντίκια που είχαν εμβολιαστεί με CFA, προστάτευσε νεαρά ποντίκια NOD από την ανάπτυξη της νόσου.²⁶ Έχει επίσης αναφερθεί η προστασία των ποντικών NOD από την εμφάνιση ΣΔΤ 1 μετά από εμβολιασμό με BCG.^{27,28} Τα αποτελέσματα μελέτης με σκοπό τη διερεύνηση του ρόλου του ανοσοτροποποιητού-εμβολίου BCG στην πρόληψη της νόσου δεν υπήρξαν ικανοποιητικά, πιθανώς λόγω μη εφαρμογής του στην κατάλληλη χρονική περίοδο.²⁹ Φαίνεται ότι η διέγερση του ανοσιακού συστήματος, που προκαλείται από παρόμοια εμβόλια, επάγει την παραγωγή ρυθμιστικών κυτταροκινών, όπως η IL-4 (που παράγεται από Th2-κύτταρα και ιστιοκύτταρα) και η IL-10 (παράγεται από Th2-κύτταρα και μακροφάγα). Οι κυτταροκίνες αυτές μπορεί να συνεισφέρουν στη δημιουργία σημάτων που προκαλούν ανοχή, έτσι ώστε το ανοσιακό σύστημα να αναγνωρίσει τα πιθανά αυτοαντιγόνα των β-κυττάρων ως δικά του. Αυτά τα σήματα που προκαλούν ανοχή υπερισχύουν πιθανώς εκείνων που οδηγούν στην αυτοανοσία ενάντια στα β-κύτταρα. Ευνοείται η διαφοροποίηση των T-κυττάρων προς Th1-κύτταρα και μειώνεται η παραγωγή Th2-κυττάρων και, συνεπώς, η παραγωγή κυτταροτοξικών κυτταροκινών, όπως η IL-2, η IFN- γ και ο TNF- β . Συνεπώς, διατηρούνται τα β-κύτταρα και προλαβαίνεται ο ΣΔΤ 1.²⁹

Τέλος, συνθετικά πεπτίδια παρόμοια σε δομή με τα αυτοαντιγόνα μπορεί να είναι χρήσιμα ως ανταγωνιστές πεπτιδίων. Αυτά τα ανάλογα προσδένονται στα μόρια τάξης II του HLA, αλλά διαφέρουν από τα αυτοαντιγόνα κατά μερικά αμινοξέα.³⁰ Κατά συνέπεια, υπάρχει ανταγωνισμός για την πρόσδεση στα μόρια της τάξης II του HLA και εμποδίζεται η αναγνώριση των αυτοαντιγόνων και η μετέπειτα ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Φυσικά, το μόριο-ανταγωνιστής πρέπει να έχει τέτοιες ιδιότητες, ώστε να ανταγωνίζεται μεν το αυτοαντιγόνο για τους ίδιους υποδοχείς, αλλά παράλληλα να μην προκαλεί το ίδιο ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.

2.1.3. Γονιδιακή θεραπεία. Η γονιδιακή θεραπεία με ενσωμάτωση προστατευτικών γονιδίων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μπορεί τελικά να παίξει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του ΣΔΤ 1. Έχει αναφερθεί ότι στον άνθρωπο η νόσος σχετίζεται ισχυρά με εκείνους τους απλότυπους του HLA που φέρουν αλληλόμορφα του DQB1 και οι οποίοι δεν κωδικοποιούν για ασπαραγινικό οξύ στο κωδικόνιο 57. Κατά παρόμοιο τρόπο, στα ποντίκια NOD, το ομόλογο του DQB1, I-Ab⁹⁷, κωδικοποιεί μια ιστιδίνη στο κωδικόνιο 56 και μια σερίνη στο κωδικόνιο 57, ενώ όλα τα άλλα γνωστά αλληλόμορφα I-Ab κωδικοποιούν προλίνη και ασπαραγινικό οξύ, αντίστοιχα, σ' αυτές τις θέσεις. Έτσι, σε μια πρό-

σφατη έρευνα, το αλληλόμορφο I-Ab σε ποντίκια NOD μεταλλάχθηκε ώστε να κωδικοποιεί προλίνη στη θέση 56 και ασπαραγινικό οξύ στη θέση 57 και στη συνέχεια εισήχθη σε ποντίκια NOD με σκοπό τη μελέτη αυτών των αντικαταστάσεων στην προδιάθεση για διαβήτη. Μέχρι την ηλικία των οκτώ μηνών κανένα από τα διαγονιδιακά ποντίκια δεν ανέπτυξε διαβήτη, ενώ, αντίθετα, εμφάνισαν και σημαντικά μειωμένη λεμφοκυτταρική διήθηση του παγκρέατος σε σχέση με ποντίκια που δεν είχαν υποστεί τη μεταλλαγή. Επιπλέον, σπληνοκύτταρα από διαγονιδιακά ποντίκια αποδείχθηκε ότι δεν εκκρίνουν γ -ιντερφερόνη σε απόκριση διαφόρων αυτοαντιγόνων των β-κυττάρων, αν και τα ποντίκια παρήγαγαν αντισώματα ειδικά για τα β-κύτταρα.³¹ Προς το παρόν, παρόμοιες τεχνικές δεν είναι δυνατό να εφαρμοστούν στον άνθρωπο. Ωστόσο, τα ίδια περίπου αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν με τη δημιουργία χιμαιρικών κυττάρων του μυελού των οστών μετά από μεταμόσχευση.

2.2. Στάδιο 2: Πρώιμη ινσουλίτιδα

Σε αυτό το στάδιο, οι προληπτικές παρεμβάσεις μπορεί να περιλαμβάνουν, όπως και παραπάνω, διαιτητικές τροποποιήσεις καθώς και τη χρήση κατάλληλων εμβολίων και ανοσοποιήσεων, π.χ. για την ινσουλίνη. Ειδικοί ανοσολογικοί χειρισμοί γίνονται δυνατοί μετά την εμφάνιση της ανοσιακής απορρύθμισης. Η βλάβη των β-κυττάρων που επάγεται από αντιγόνα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με θεραπείες ειδικές για αντιγόνα των νησιδιακών κυττάρων, όπως η πρόκληση από του στόματος ανοχής (oral tolerance) ή η χρήση ανταγωνιστών των αυτοαντιγόνων. Επίσης, σε αυτό το στάδιο έχουν χρησιμοποιηθεί και μονοκλωνικά αντισώματα, με σκοπό την αντιστροφή της πορείας που οδηγεί στο διαβήτη.

2.2.1. Ανοσοθεραπεία με ινσουλίνη. Αν και έχει αναγνωριστεί μια ποικιλία υποψήφιων αντιγόνων, πρέπει να σημειώσουμε ότι, μεταξύ αυτών, η ινσουλίνη αποτελεί το καλύτερα χαρακτηρισμένο μόριο και το μοναδικό που είναι ειδικό για τα β-κύτταρα. Επιπλέον, σε σχέση με άλλα αντιγόνα, η ινσουλίνη έχει τα πλεονεκτήματα ότι δεν επηρεάζει διαφορετικά το ανοσιακό σύστημα, η δράση της στον άνθρωπο έχει κατανοηθεί καλά, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι πολύ γνωστές και μπορούν να αντιμετωπιστούν. Έτσι, έχει γίνει το επίκεντρο της προσοχής σε διεθνείς μελέτες που απασκοπούν στην πρόληψη του ΣΔΤ 1 στον άνθρωπο.

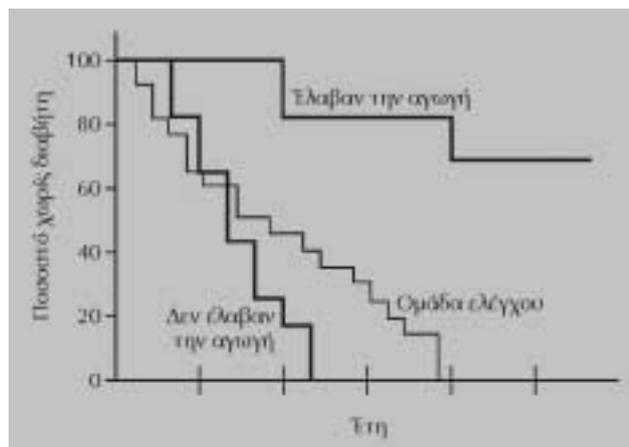
Όταν η ινσουλίνη χορηγείται προληπτικά σε ποντίκια NOD ή αρουραίους BB, μειώνει τις βλάβες της ινσουλίτιδας καθώς και τα ποσοστά του διαβήτη.^{32,33} Η ινσουλίνη μπορεί να δρα σε ανοσολογικό επίπεδο, δημιουργώντας ανοχή ή ρυθμίζοντας το ανοσιακό σύστη-

μα,³⁴ ή μπορεί να δρα σε μεταβολικό επίπεδο, ανακουφίζοντας τα β-κύτταρα και μειώνοντας έτσι την έκφραση των αυτοαντιγόνων που εμπλέκονται στη διεργασία της αυτοανοσίας.¹⁰ Μετά από τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στα ζώα, προτάθηκε η χρήση ινσουλίνης για την πρόληψη του διαβήτη και στον άνθρωπο.

Σύμφωνα με μια προσέγγιση, δίνονται μικρές δόσεις ινσουλίνης, που δεν απαιτούν παράλληλη δίαιτα, περιορισμό των δραστηριοτήτων ή τακτική παρακολούθηση, ενώ προκαλούν μικρό ή κανένα κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Σε μια πιλοτική μελέτη, πέντε άτομα υποβλήθηκαν σε τέτοια αγωγή με ενέσεις ινσουλίνης και συγκρίθηκαν με δύο ομάδες ελέγχου, που περιελάμβαναν 7 συγγενείς που παρουσίαζαν τα ίδια χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου αλλά αρνήθηκαν τη θεραπεία και 40 παλαιότερες περιπτώσεις ατόμων που πληρούσαν τα ίδια κριτήρια συμμετοχής στην έρευνα.³⁵ Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αγωγή με ινσουλίνη ήταν εύκολη, ενώ σημειώθηκαν ελάχιστα επεισόδια υπογλυκαιμίας (0–3 ήπια επεισόδια το χρόνο). Οι συμμετέχοντες ελάμβαναν κατά μέσο όρο 0,22 μονάδες ινσουλίνης την ημέρα. Δύο από τα άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με ινσουλίνη ανέπτυξαν διαβήτη, αν και πολύ αργότερα από ό,τι αναμενόταν, δεδομένου ότι είχαν αρχικά τον υψηλότερο κίνδυνο για τη νόσο. Τα επτά άτομα που αρνήθηκαν τη θεραπεία, εμφάνισαν διαβήτη σε 2,2 χρόνια κατά μέσο όρο (εικ. 2).

Μετά από αυτή την πιλοτική μελέτη ξεκίνησε στις ΗΠΑ πολυκεντρική κλινική δοκιμασία πρόληψης του ΣΤΔ 1 (DPT-1, Diabetes Prevention Trial-1). Η δοκιμασία DPT-1 ελέγχει αν η ινσουλίνη, χορηγούμενη παρεντερικώς ή από του στόματος, μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη του κλινικού διαβήτη σε άτομα υψηλού κινδύνου (συγγενείς ασθενών με διαβήτη).³⁶ Σε μια άλλη έρευνα, που ξεκίνησε στη Φινλανδία και στην οποία συμμετέχει και η Ελλάδα, γίνεται αρχικά ανίχνευση στο γενικό πληθυσμό για τον εντοπισμό γενετικά προδιαθεμιμένων παιδιών, στα οποία, εφόσον εμφανίσουν αυτοαντισώματα, χορηγούνται εισπνοές ινσουλίνης μία φορά την ημέρα ως προληπτική θεραπεία (DIPP project).¹⁶ Στα επόμενα χρόνια θα έχουμε σαφή αποτελέσματα σχετικά με το αν η χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να προλάβει την εμφάνιση του ΣΤΔ 1 στον άνθρωπο.

2.2.2. Μονοκλωνικά αντισώματα. Έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα η πρόληψη και αναστροφή της αυτοάνοσης διεργασίας που οδηγεί στην εμφάνιση ΣΔΤ 1 με τη χρήση διαφόρων μονοκλωνικών αντισωμάτων (MoAb).³⁷ Οι στρατηγικές χρήσης μονοκλωνικών αντισωμάτων δρουν εμποδίζοντας:



Εικόνα 2. Η πρόοδος στον κλινικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε άτομα υψηλού κινδύνου, που έλαβαν αγωγή με παρεντερική ινσουλίνη, σε σχέση με άτομα ελέγχου.¹¹

- Τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα με αντι-CD4 μονοκλωνικά αντισώματα
- Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2
- Τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα με αντι-CD8 μονοκλωνικά αντισώματα
- Την γενική απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων με αντι-CD2, αντι-CD3 ή αντι-CD5 αντισώματα
- Την παρουσίαση ή αναγνώριση του αντιγόνου με αντισώματα έναντι των τάξης II μορίων του HLA
- Την αναγνώριση του αντιγόνου από τους υποδοχείς των Τ-κυττάρων (T-cell receptor, TCR) με αντι-TCR μονοκλωνικά αντισώματα
- Την διέγερση της παρουσίασης των HLA-αντιγόνων με αντισώματα έναντι της γ-ιντερφερόνης
- Την δράση άλλων κυτταροκινών με μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται εναντίον τους.

Όλες οι παραπάνω στρατηγικές έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε πειραματόζωα, για την πρόληψη τόσο του ΣΔΤ 1 όσο και άλλων αυτοάνοσων νόσων. Σήμερα γίνονται πιλοτικές μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης τους για την πρόληψη του διαβήτη και στον άνθρωπο.³⁸

2.2.3. Κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες, καθώς και μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των κυτταροκινών, έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματόζωα για την επαγωγή του ΣΔΤ 1 ή την προστασία από την εμφάνισή του. Για παράδειγμα, η χορήγηση συνδυασμού IL-4 και IL-10 εμποδίζει την εμφάνιση διαβήτη σε ποντίκια NOD. Επίσης, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αναστολείς

των κυτταροκινών που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην παθολογία του ΣΔΤ 1.^{40,41}

2.3. Στάδιο 3: Προχωρημένη ινσουλίτιδα

Τα σημεία της προχωρημένης ινσουλίτιδας δείχνουν την ανάγκη για πιο έντονη παρέμβαση και προστασία της μάζας των β-κυττάρων που υφίσταται την αυτοάνοση επίθεση. Η «ανάπαυση των β-κυττάρων» μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει το αντιγονικό φορτίο που διεγείρει το ανοσιακό σύστημα και να προσφέρει στα β-κύτταρα μια χρονική περίοδο ανάρρωσης. Αρκετοί ερευνητές, όπως φάνηκε παραπάνω, έχουν δείξει ότι τόσο ο διαβήτης όσο και η ίδια η βλάβη της ινσουλίτιδας μπορούν να ανασταλούν με την προφυλακτική καθημερινή χορήγηση ενέσεων ινσουλίνης.¹⁵

2.3.1. Αντιοξειδωτική θεραπεία–Νικοτιναμίδη. Η αντιοξειδωτική θεραπεία θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της βλάβης που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες στα νησίδια του παγκρέατος. Αν και η βλάβη αυτή μπορεί να μην αποτελεί έναυσμα για το ΣΔΤ 1, είναι πιθανόν ότι η έκλυση ελευθέρων ριζών από ενεργοποιημένα μακροφάγα μέσα στις βλάβες της ινσουλίτιδας μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία της καταστροφής των β-κυττάρων. Η νικοτιναμίδη έχει χρησιμοποιηθεί, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τόσο στα ποντίκια NOD όσο και σε ανθρώπους. Η Ευρωπαϊκή Δοκιμασία Πρόληψης του Διαβήτη με Νικοτιναμίδη (ENDIT), στην οποία συμμετέχει και η Ελλάδα, έχει ως πληθυσμό-στόχο πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΣΔΤ 1, οι οποίοι είναι θετικοί για ICA (Islet Cell Autoantibodies, αυτοαντισώματα του κυτταροπλάσματος των νησιδιακών κυττάρων).⁴¹ Η προστατευτική δράση της νικοτιναμίδης φαίνεται ότι έγκειται στην αναστολή της έκφρασης και της ενζυμικής δραστηριότητας της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου που επάγεται από τις κυτταροκίνες, καταστέλλοντας το σχηματισμό του στα β-κύτταρα και προστατεύοντας έτσι το DNA. Επιπλέον, η νικοτιναμίδη μπορεί να προστατεύει τα β-κύτταρα εμποδίζοντας τη μείωση της συγκέντρωσης του NAD, το οποίο διαφορετικά καταναλώνεται από ένα ένζυμο επισκευής του DNA, που ενεργοποιείται από τις βλάβες του οξειδίου του αζώτου σ' αυτό. Πρέπει να σημειωθεί ότι η νικοτιναμίδη είναι πιθανόν να διεγείρει την αύξηση των β-κυττάρων στα νεαρά άτομα.⁴²

2.4. Στάδιο 4: Προδιαβήτης

Το στάδιο αυτό προσφέρει την τελευταία ευκαιρία για πρόληψη της κλινικής έναρξης του διαβήτη. Οι θεραπείες που επιλέγονται εδώ πρέπει να επικεντρώνονται στη διάσωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων και

την καταστολή της ανοσολογικής επίθεσης. Έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί μη ειδικές ανοσοθεραπείες, με πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

2.4.1. Αζαθειοπρίνη–Κυκλοσπορίνη-A. Η αζαθειοπρίνη αποτελεί αναστολέα των πουρινών, που προλαβαίνει την παραγωγή κυττάρων φυσικών φονέων (NK) ή κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων. Έτσι, μπορεί να δράσει μόνο μετά τη μείωση του αριθμού αυτών των κυττάρων. Τα γλυκοκορτικοειδή δρουν στα ώριμα Β και Τ-κύτταρα, με άμεσα αποτελέσματα.¹⁰ Ασθενείς που πρόσφατα διαγνώστηκαν με διαβήτη και στους οποίους δόθηκε αζαθειοπρίνη μέχρι και 3 mg/kg την ημέρα ή συνολικά 150 mg την ημέρα, παρουσίασαν αυξημένη έκκριση του C-πεπτιδίου, είχαν δηλαδή μειωμένες απαιτήσεις εξωγενούς ινσουλίνης ένα χρόνο ή περισσότερο μετά την είσοδό τους στην έρευνα. Ωστόσο, εμφανίστηκε παράλληλα μια σχετική λεμφοκυτταροπενία (απόλυτος αριθμός <1800) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μοναδική ασθενής (η μεγαλύτερη αδελφή ενός κοριτσιού με ΣΔΤ 1), που ήταν θετική για ICA, IAA (αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης) και GADA (αυτοαντισώματα κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος), με σημαντικά μειωμένη έκκριση ινσουλίνης στην πρώτη φάση της ενδοφλέβιας δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (IVGTT) και στην οποία χορηγήθηκε αζαθειοπρίνη για έξι χρόνια, δεν εμφάνισε διαβήτη, ενώ σταδιακά επιστρέφει στο φυσιολογικό και η ινσουλινική απόκριση του οργανισμού της.¹⁵

Η κυκλοσπορίνη-A δρα στα CD4 και CD8 Τ-κύτταρα εμποδίζοντας την παραγωγή ιντερλευκίνης-2.⁴³ Η χρόνια χρήση της στα ποντίκια NOD είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη της εμφάνισης ΣΔΤ 1.^{44,45} Ωστόσο, η χρήση παρόμοιου σχήματος στον άνθρωπο δεν ενδείκνυται, εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε δοκιμές επί ασθενών που πρόσφατα είχαν διαγνωστεί με διαβήτη, προκλήθηκε υποστρόφη του μεταβολικού συνδρόμου πιο συχνά από ό,τι με τη χρήση αζαθειοπρίνης. Παρόλ' αυτά, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπίασαν πριν ή αμέσως μετά τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου.⁴⁶ Οι Carel et al, σε πιλοτική μελέτη, χορήγησαν χαμηλή δόση κυκλοσπορίνης σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ 1 και στα οποία υπήρχαν ήδη εμφανείς δείκτες αυτοανοσίας και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων. Τα άτομα ελέγχου, στα οποία δεν χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη, ανέπτυξαν όλα ΣΔΤ 1 σε διάστημα 2–12 μηνών μετά την είσοδό τους στη μελέτη. Από τα 6 άτομα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με κυκλοσπορίνη, τα 4 ανέπτυξαν τη νόσο μετά από 5, 24, 24 και 47 μήνες, αντίστοιχα, ενώ τα άλλα δύο παρέμειναν μη διαβητικά μετά από 44 και 57 μήνες παρακολούθησης, αντίστοιχα. Ωστόσο, στο ένα από αυτά η ανοχή στη γλυ-

κόζη άρχισε να επιδεινώνεται μετά από 24 μήνες βελτίωσης.⁴⁷ Φαίνεται λοιπόν ότι η κυκλοσπορίνη, όταν χορηγηθεί στο στάδιο του προδιαβήτη, μπορεί να καθυστερήσει αλλά όχι να προλάβει την κλινική έναρξη της νόσου.

Το FK-506 αποτελεί ένα σχετικά νέο και πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, που δοκιμάζεται για τη θεραπεία του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Όπως και η κυκλοσπορίνη, μπορεί να είναι νεφροτοξικό.

Τα παραπάνω φάρμακα μπορεί να παρατείνουν τις ιογενείς λοιμώξεις και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών των λεμφαδένων (λεμφώματα των Β-κυττάρων) και της επιδερμίδας (κακοήθη μελανώματα) που συνδέονται με ιούς.⁴⁸ Μερικοί παράγοντες, όπως η κυκλοσπορίνη, μπορεί να είναι τοξικοί για τα β-κύτταρα σε μεγάλες δόσεις. Κατά παράδοξο τρόπο, τόσο στα ποντίκια NOD όσο και στον άνθρωπο η ανοσοκαταστολή μπορεί να επιδεινώσει την αυτοανοσία. Γι' αυτό, προς το παρόν οι παραπάνω παράγοντες χορηγούνται μόνο σε ερευνητικά πλαίσια.

3. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Από τα προαναφερθέντα γίνεται φανερό ότι οι θετικές εξελίξεις στο χώρο της έρευνας για την πρόληψη του ΣΔΤ 1 επιπελούνται με ραγδαίους ρυθμούς και μάλιστα ήδη διενεργούνται ευρείας κλίμακας κλινικές δοκιμές και στον άνθρωπο. Στην εικόνα 3 φαίνεται η πλέον αποδεκτή σήμερα στρατηγική πρόβλεψης και πρόληψης του ΣΔΤ 1, η οποία έχει ήδη αρχίσει να εφαρμόζεται (σε ερευνητικό βέβαια επίπεδο) και στη χώρα μας.

Καθώς οι γνώσεις μας σχετικά με την παθοφυσιολογία της νόσου αυξάνονται, θα μας δοθεί η δυνατότητα για πιο εξειδικευμένες προσεγγίσεις. Παράλληλα, η αποσαφήνιση όλων των γενετικών παραγόντων που προ-



Εικόνα 3. Στρατηγική πρόβλεψης και πρόληψης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ 1).

διαθέτουν για το ΣΔΤ 1 ή προστατεύουν από αυτόν, αφενός θα επιτρέψει την ευκολότερη αναγνώριση των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο να νοσήσουν και αφετέρου θα ανοίξει το δρόμο για τη γονιδιακή θεραπεία. Ίδανικά, η αναγνώριση των κυρίαρχων διαβητογόνων αντιγόνων θα επιτρέψει ίσως το σχεδιασμό ενός προγράμματος εμβολιασμού, με αποτέλεσμα την εξάλειψη της νόσου. Αποτελεί, πάντως, ρεαλιστική πρόβλεψη η υπόθεση ότι σύντομα θα μπορούν να προταθούν στα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ 1 συγκεκριμένες στρατηγικές πρόληψης της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον καθηγητή μου κ. Χρήστο Σπ. Μπαρτσόκα για την πολύτιμη συμβολή του στη συγγραφή αυτής της ανασκόπησης.

ABSTRACT

Prevention of type 1 diabetes mellitus

P. PASCHOU

Department of Pediatrics, Faculty of Nursing, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(6):566-574

Type 1 diabetes mellitus (T1DM, insulin dependent diabetes mellitus) is caused by the destruction of the insulin-secreting β -cells of the islets of Langerhans. It is believed that the disease is caused by nongenetic (environmental) factors operating in a genetically susceptible host to initiate a destructive immune process. The autoimmune reactions are pronounced at the onset of disease when an infiltration of the islets with T and B-lymphocytes, plasma cells and macrophages can be observed. There is a long prodromal phase prior to the onset of clinical diabetes, during which clinical, immune and metabolic changes can be detected. Using genetic,

immunological and metabolic markers, testing individuals at risk or conducting population screening programs can help in the recognition of subclinical insulinitis. The progress made in the prediction of T1DM has led to the emergence of strategies for intervention in the development of the disease prior to the total destruction of the β -cell mass. Each of the stages leading to the clinical onset of T1DM can be seen as an opportunity for intervention directed at prevention of the disease. Some of the approaches currently being explored include dietary interventions, generalized immunosuppression (e.g. cyclosporin, azathioprine), use of drugs that protect the β -cell from damage (e.g. nicotinamide), peptide-mediated immunotherapy (e.g. insulin), use of monoclonal antibodies and cytokines and gene therapy. Ideally the recognition of specific diabetogenic antigens will allow the planning of immunization of the general population against diabetes. Programs aiming at prediction and prevention of T1DM have been launched or are in the planning phase in several countries, including Greece.

Key words: Prevention, Type 1 diabetes mellitus

Βιβλιογραφία

1. TAYLOR SI. Diabetes mellitus. In: Scriver CR, Beaudet AL, William S, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill Inc, USA, 1996:843–867
2. KAUFMAN DL, ERLANDER MG, CLARE-SALZLER M, ATKINSON MA, McLAREN NK, TOBIN AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in IDDM. *J Clin Invest* 1992, 89:283–292
3. LA PORTE R, CRUICKSHANKS K. Incidence and risk factors for IDDM. In: *Diabetes in America, National Diabetes Data Group*. NIH Publication No 85–1468. Chapter III, 1988:1–12
4. CASTANO L, EISENBARTH GS. Type-I diabetes: a chronic autoimmune disease of human, mouse and rat. *Annu Rev Immunol* 1990, 248:1380–1393
5. BARTSOCAS CS, DACOU-VOUTEKAKIS C, DAMIANAKI D, KARAYANNI CH, KASSIOU C, QADREH A ET AL. Epidemiology of childhood IDDM in Athens: trends in incidence for the years 1989–1995. *Diabetologia* 1998, 41:245–248
6. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON C, GREEN A. Variation of age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1995, 38:823–830
7. HONEYMAN M, WASSERFALL C, NERUP J, ROSSINI A. Prediction and prevention of IDDM. *Diabetologia* 1997, 40:B58–B61
8. TODD JA. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci* 1995, 92:8560–8565
9. BACH JF. IDDM is a β -cell targeted disease of immunoregulation. *J Autoimmun* 1995, 8:439–464
10. MUIR A, SCHATZ DA, McLAREN NK. The pathogenesis, prediction and prevention of IDDM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992, 21: 199–219
11. PALMER JP. *Prediction, Prevention and Genetic Counseling in IDDM*. John Wiley & Sons Ltd, England, 1996:255–390
12. RASHBA EJ, REICH E-P, JANEWAY CA, SHERWIN RS. Type 1 diabetes mellitus: an imbalance between effector and regulatory T cells? *Diabetologia* 1993, 36:61–68
13. LESLIE RDG. *Causes of Diabetes*. John Wiley & Sons Ltd, 1993: 141–153
14. DANEMAN D, FISHMAN L. Dietary triggers of IDDM in the BB rat. *Diabetes Res* 1987, 5:93–97
15. GERSTEIN HC. Cow's milk exposure and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1994, 17:13–19
16. AKERBLUM HK, KNIP M. Prevention of IDDM: Strategies based on new observations of molecular pathogenesis. *Diabetologia* 1997, 40:743–748
17. FATHMAN CG. Peptides as therapy of autoimmune disease. *Diabetes Metab Res* 1993, 9:239–244
18. SMILEK DE, LOCK CB, McDEVITT HO. Antigen recognition and peptide mediated immunotherapy in autoimmune disease. *Immunol Res* 1990, 118:37–71
19. VAGUE P, VIALETES B, PRINCE MA, DE MICCO P. Coxsackie B viruses and autoimmune diabetes. *N Engl J Med* 1981, 305:1157–1158
20. BARTSOCAS CS, LAB M, SPYROU N, KRICKELIS N, SERIÉ Ch, PAPADATOS CJ ET AL. Are viral studies indicated in juvenile-onset diabetes? *Pediatric and Adolescent Medicine* 1982, 17:603–606
21. SERREZZE DV, LEITER EH, KUFF EA, JARDIEN T, ISHIFAKA K. Molecular mimicry between insulin and retroviral antigen p73: development of cross-reactive autoantibodies in sera of NOD and C57BL/KSj db/db mice. *Diabetes* 1988, 37:351–358
22. SOLIMENA M, DE CAMILLI P. Spotlight on a neuronal enzyme. *Nature* 1993, 366:15–17
23. TISCH R, YANG XD, SINGER SM. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in NOD mice. *Nature* 1993, 366:72–75
24. RABINOVITCH A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. Therapeutic intervention by immunostimulation? *Diabetes* 1994, 43:613–621
25. HARRISON LC, HONEYMAN MC. Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of IDDM. *Lancet* 1993, 341:1365–1369
26. QIN H-Y, SADELAIN MWY. Complete Freund's adjuvant induced T cells prevent the development and adoptive transfer of diabetes in NOD mice. *J Immunol* 1993, 150:2072–2080
27. GUYTINGCO R, QUDUS J, RICHARDSON B. Single administration of BCG vaccine in NOD mice results in suppression of *in vitro* T lymphocytes proliferation and regression of insulinitis. *Diabetes* 1991, 40(Suppl 1):152A

28. VARDI P. Adjuvant administration modulates the process of beta cell autoimmunity and prevents IDDM: Introduction to human trials. *Diabetes Metab Res* 1993, 9:317–322
29. VAZEOU A, LAFFERTY K, PERGANTOU H, SPANOS E, GAZDA L, BARTSOCAS CS. BCG vaccine modulates autoimmune process in newly diagnosed IDDM patients. *Horm Res* 1997, 48(Suppl 2):A26
30. SETTE A, ALEXANDER J. Antigen analogs/MHC complexes as specific T cell receptor antagonists. *Annu Rev Immunol* 1994, 12:413–431
31. SINGER SM, TISCH R. Prevention of diabetes in NOD mice by a mutated I-Ab transgene. *Diabetes* 1998, 47:1570–1577
32. ATKINSON M, McLAREN N. Insulinitis and diabetes in NOD mice are reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 1990, 39:993–937
33. GOTTLIEB P, HANDLER E, APPEL M. Insulin treatment prevents diabetes mellitus but not thyroiditis in RT6 depleted diabetes resistant BB/Wor rats. *Diabetologia* 1991, 34:296–300
34. MUIR A, SCHATZ D, McLAREN M. Antigen specific immunotherapy: oral tolerance and subcutaneous immunization in the treatment of IDDM. *Diabetes Metab Res* 1993, 9:279–287
35. BJORK E, KAMPE O, ANDERSSON A. Expression of the 64K glutamic acid decarboxylase rat islet autoantigen is influenced by the rate of insulin secretion. *Diabetologia* 1992, 35:490–493
36. SILVERSTEIN JH, ROSENBLUM AL. New developments in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Clin Pediatr* 2000, 39:257–266
37. BACH JF. Immunosuppression in IDDM: from cellular selectivity towards autoantigen specificity. *Chem Immunol* 1995, 60:32–47
38. SKYLER JS, MARX JB. Immune intervention in type 1 mellitus. *Diabetes Res* 1993, 1:15–42
39. RABINOVITCH A, SUAREZ-PINZON WL, SORENSEN O, BLEACKLEY RC, POWER RF, RAJOTTE RV. Combined therapy with interleukin-4 and interleukin-10 inhibits autoimmune diabetes recurrence in syngeneic islet-transplanted NOD mice: analysis of cytokine m-RNA expression in the graft. *Transplantation* 1995, 60:368–374
40. MATTNER F, FISCHER S. The interleukin-12 subunit p40 specifically inhibits effects of the IL-12 heterodimer. *Eur J Immunol* 1993, 23:2202–2208
41. BAZAIOU A, ANTONIOU E, GALE E, ΜΠΑΡΤΣΟΚΑΣ Χ. Ελληνική συμμετοχή στην πολυκεντρική μελέτη ENDIT σε συγγενείς Α΄ βαθμού ασθενών με ΙΕΣΔ. 6ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 1999, Τόμος περιλήψεων, σελ. 24
42. CHASE HP, BUTLER-SIMON N, GARG S. A trial of nicotinamide in newly diagnosed patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990, 33:444–446
43. ADORINI L, BARNABA V. New perspectives on immunointervention in autoimmune diseases. *Immunol Today* 1990, 11:383–386
44. CASTEELS KM, MATHIEU C, WAER M, VALCHKX D, OVERBERGH L, LAUREYS JM ET AL. Prevention of type I diabetes in NOD mice by late intervention with nonhypercalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with a short induction course of cyclosporin A. *Endocrinology* 1998, 139:95–102
45. MORI Y, SUKO M, OKUDAIRA H, MATSUBA I, TSURUOKA A, SASAKI A ET AL. Preventive effects of cyclosporin on diabetes in NOD mice. *Diabetologia* 1986, 29:244–247
46. BOUGNERES P, CAREL GC. Factors determining early remission of type 1 diabetes in children treated with cyclosporin A. *N Engl J Med* 1988, 318:663–670
47. CAREL JC, BOITARD C, EISENBARTH G, BACH JF, BOUGNÉRES PF. Cyclosporine delays but does not prevent clinical onset in glucose intolerant pre-type 1 diabetic children. *J Autoimmun* 1996, 9:739–745
48. PENN I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncogene* 1989, 1:27–52

Corresponding author:

P. Paschou, 55 Phidippidou street, GR-115 27 Athens, Greece