

Diabetes 2. typu, poruchy imunity a infekce: příčina nebo důsledek?

MUDr. Renate Schied,
Graz, Rakousko

Podle Světové zdravotnické organizace trpí cukrovkou přibližně 422 milionů lidí na celém světě¹. Jedná se o chronické metabolické onemocnění provázené zvýšenou hladinou glukózy v krvi (hyperglykemií), která může vyvolat řadu příznaků.

Ty se pohybují od únavy, zvýšené žízně a nucení na močení až po dlouhodobé poškození nebo dysfunkci různých tkání a orgánů (oči, ledviny, nervy, srdce a cévy), v závislosti na závažnosti nebo délce trvání hyperglykemických stavů¹. Rozlišují se různé typy diabetu, a to:

- diabetes 1. typu
- diabetes 2. typu
- ostatní formy diabetu (včetně exokrinní pankreatické insuficience, diabetu vzniklého u mladých dospělých a pozdní autoimunitní diabetes u dospělých).
- gestační diabetes

Diabetes 2. typu je zdaleka nejčastější formou, která představuje více než 90 % případů. Kromě genetických faktorů, podvýživy nebo nezdravého životního stylu (například nedostatku pohybu) hrají důležitou roli při vzniku nebo progresi tohoto onemocnění nadváha nebo obezita.

Chronické infekce a záněty jsou rovněž známými rizikovými faktory, jak je uvedeno níže². Ale i naopak, diabetes může zvyšovat náchylnost k infekcím. Ačkoli se pozornost zaměřuje na diabetes 2. typu, mnoho informací se vztahuje i na jiné formy diabetu.

Chronické infekce a záněty mohou podporovat vznik cukrovky 2. typu, zejména u pacientů s již existující metabolickou dysfunkcí, jako je například pre-diabetes². Ve skutečnosti je tento stav často rutinně diagnostikován krátce po prodělané infekci.

Některé studie například prokázaly, že infekce způsobené cytomegalovirem, mohou mimo jiné snižovat systémovou citlivost na inzulín a zvyšovat riziko vzniku diabetu 2. typu^{3,4}. Kromě toho, antivirová imunitní odpověď je iniciována v souvislosti s infekcí. To je spojeno s produkcí cytokinů, jako



Chronické infekce a záněty mohou podporovat vznik cukrovky 2. typu, zejména u pacientů s již existující metabolickou dysfunkcí.

je tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- α), interleukin 1 (IL-1) a interleukin 6 (IL-6)². Všechny tyto cytokiny mohou různými mechanismy vést k inzulínové rezistenci, a

tím podporují vznik diabetu 2. typu. Kromě infekce je zejména obezita významnou příčinou chronického zánětu nízkého stupně.

Diabetes 2. typu jako rizikový faktor poruch imunity a infekcí

Různé studie naopak ukazují, že diabetes 2. typu zvyšuje pravděpodobnost a délku trvání onemocnění a tím negativně ovlivňuje morbiditu nebo mortalitu související s infekcí. To je částečně způsobeno tím, že metabolické stavy spojené s diabetem, jako je hyperglykémie, zhoršují obranné mechanismy organismu. Zvýšené hladiny glukózy v krvi jsou spojeny s různými poruchami imunity^{2,5}:

- narušená produkce cytokinů (například IL-12 a IFN- γ)
- snížená aktivace dendritických buněk

- špatný nábor leukocytů
- snížená schopnost fagocytózy u makrofágů a neutrofilních granulocytů
- narušené funkce efektorových buněk (včetně cytotoxických buněk a NK buněk).

Hyperglykemický stav je také příznivý pro množení různých patogenů, což představuje zvýšenou zátěž pro imunitní systém. Kromě toho, jak je uvedeno výše, jedinci s diabetem vykazují zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů v krvi. To zvyšuje riziko závažných infekcí, jak se ukázalo zejména během pandemie covidu-19⁶.

Proto je nezbytné zohlednit infekci a chronický zánět v diagnostickém a terapeutickém přístupu k pacientům s diabetem nebo predisponovaným jedincům. Dvě kazuistiky poukazují na možnosti detekce a léčby mikrobiální zátěže a poruch imunity spojených s onemocněním, které se objevují v souvislosti s diabetem.

Kazuistika 1

57letý pacient

Pacient má cukrovku 2. typu a trpí hypertenzí, obezitou a sníženou pohyblivostí. V anamnéze má také opakující se tonzilitidu. V dětství mu byla často předepisována antibiotika.

V roce 2010 se u 57letého muže s diabetem 2. typu objevily následující příznaky druhotně k triviální infekci horních cest dýchacích:

- pocit slabosti nohou nebo neschopnost překročit nízký práh dveří
- parestezie šířící se do rukou přibližně po 4 týdnech

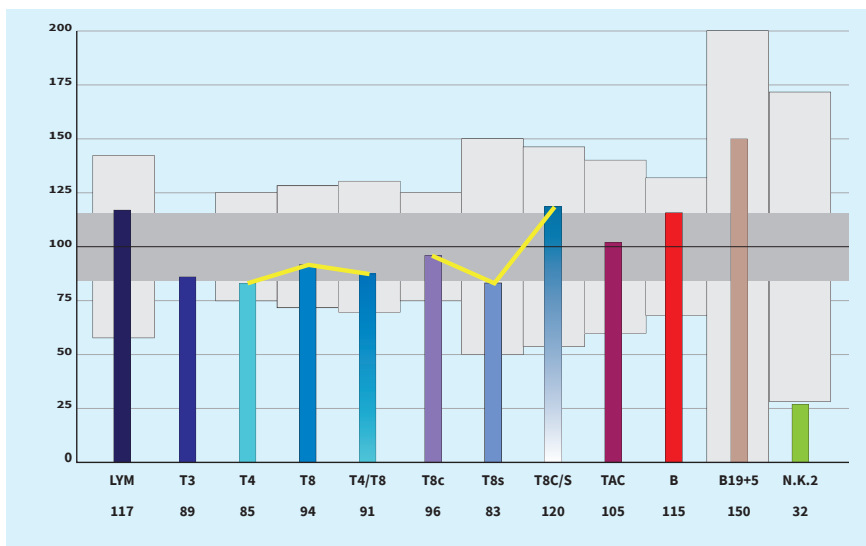
Diagnostika

Typizace lymfocytů (Obr. 1) ukázala, že celkový počet lymfocytů a hlavní sloupce (T4 buněk, T8 buněk, cytotoxických T8 buněk a B buněk) jsou v normálním rozmezí. Kromě toho v extracelulárním a vnitrobuněčném rozsahu jsou patrné nepříliš výrazné „ploché“ a „strmé“ vyvýšeniny.

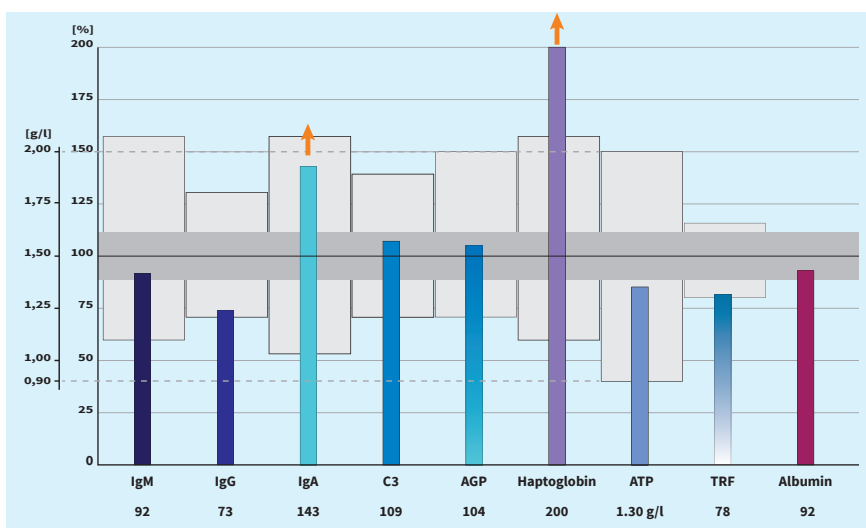
Profil sérových bílkovin (Obr. 2) ukazuje na tendenci ke zvýšeným hodnotám IgA. Kromě toho je v tomto případě zřetelně zvýšený tzv. haptoglobin, což svědčí o zánětu.

Sérologické vyšetření (Obr. 3) ukazuje na reaktivaci viru Epstein-Barrové (EBV). Navíc jsou hodnoty protilátek proti Yersinii pozitivní. Naopak hodnoty protilátek proti boréliím jsou negativní. Titry protilátek proti viru Varičella zoster (VZV) jsou mírně zvýšené.

Sérologický nález ukazuje na prodělanou (latentní) infekci bez známek probíhajícího procesu. Nebyly zjištěny žádné protilátky proti boréliím. Séronegativní nálezy jsou časté



Obr. 1. Typizace lymfocytů (2010)



Obr. 2. Profil sérových proteinů (2010)

Patogen	Výsledek	Jednotky	Normální hodnoty
Epstein-Barr virus			
EBV VCA-IgG (IFT)	1:1280		negativní: < 1:80
EBV VCA-IgM (IFT)	negativní		negativní: < 1:10
EBV EA-IgG (IFT)	negativní		negativní: < 1:20
EBV EBNA-IgG (IFT)	1:40		negativní: < 1:20
Yersinia			
Yers. IgA protilátky (EIA)	15	U/ml	negativní: < 20 suspektní: 20 - 24 pozitivní: > 24
Yers. IgG protilátky (EIA)	↑ 30	U/ml	negativní: < 20 suspektní: 20 - 24 pozitivní: > 24
Yers. IgG protilátky (Immunoblot)	pozitivní		
Borrelia			
Borrelia IgG protilátky (ILMA)	negativní	AU/ml	negativní: < 10
Borrelia IgM protilátky (ILMA)	negativní	AU/ml	negativní: < 18 suspektní: 18 - 22 pozitivní: > 22

Obr. 3. Sérologické vyšetření (2010)

během I. stadia boreliózy (Erythema migrans), tedy při podezření na infekci, doporučuje se kontrolní vyšetření přibližně za 4 týdny.

Plán léčby

Zahajuje se následující léčebný plán:

Mikroimunoterapeutický přípravek **2LEBV** na podporu imunitního systému při infekci EBV nebo při reaktivaci (1 kapsle/denně po dobu 6 měsíců). Mikroimunoterapeutický přípravek **2LZONA** na podporu imunitního systému při infekcích VZV nebo reaktivaci (1 kapsle/denně po dobu 6 měsíců)

- Yersinia nosoda C9/K200 střídavě po dobu 6 měsíců

- Endogenní krevní buňky a HLA globule jako dlouhodobá léčba ke kompenzaci autoimunitních procesů

Léčba má pokračovat beze změny po dobu dalších 6 měsíců po šestiměsíční kontrole.

Kontrola

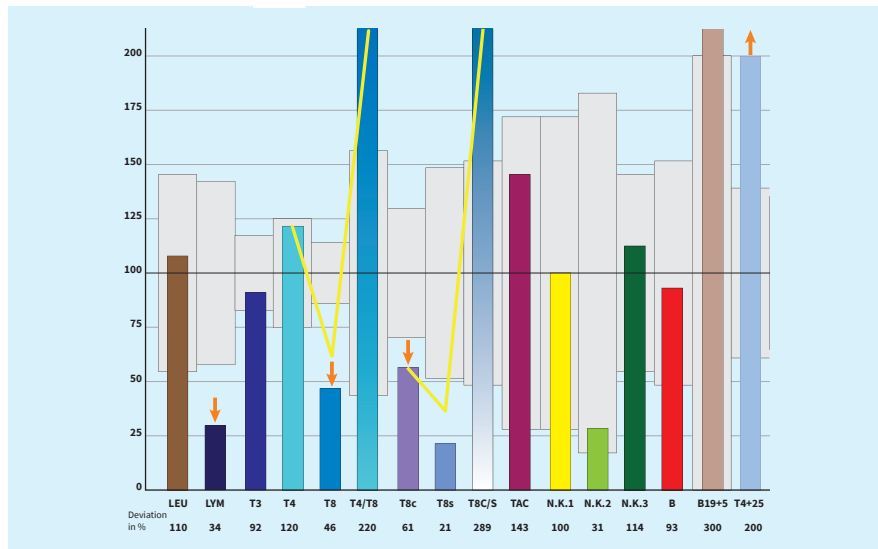
Typizace lymfocytů provedená v roce 2011 (o 1 rok později) ukazuje aktivnější imunitní systém (Obr. 4). „Plochy“ tvar v extracelulárním rozsahu zmizel a „strmější vyvýšenina“ v oblasti intracelulární je výraznější, což svědčí o dobré léčitelnosti. Nicméně ve srovnání s rokem 2010 se snížil počet T8 lymfocytů.

Naproti tomu profil sérových bílkovin zůstává v podstatě nezměněn. Opakovaná sérologie ukazuje, že infekce EBV a VZV jsou účinněji kontrolovány imunitním systémem při poklesu titrů protilátek. Protilátky proti Yersinii naopak zůstávají aktivní.

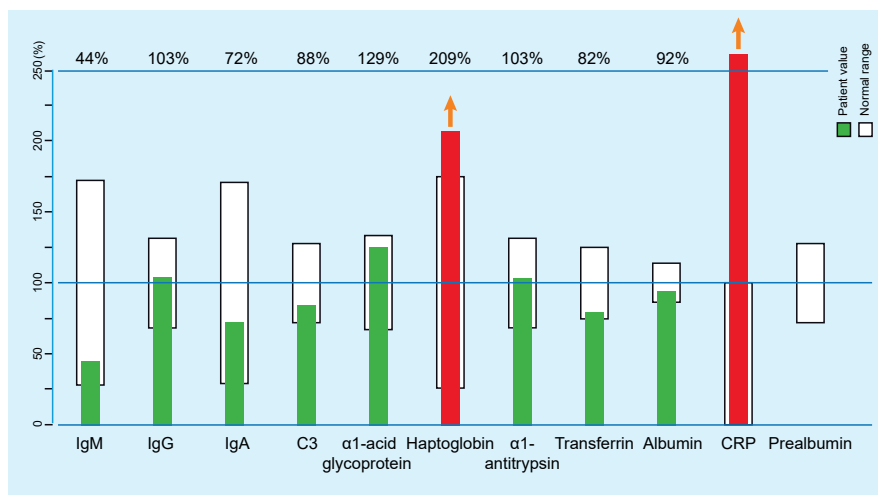
Následný léčebný plán a klinický průběh

Léčba se upravuje na základě výsledků laboratorních testů a klinických příznaků pacienta v průběhu celého klinického průběhu. Provádí se také léčba přerušovaným hladověním a změny stravy s různou mírou úspěšnosti. Pacient však stále není dostatečně mobilní – proto je léčba změněna 5 let po stanovení diagnózy z perorálního antidiabetika na inzulín z důvodu výrazného denního kolísání hladiny glukózy v krvi.

Pacient v současné době pravidelně užívá přípravek **2LARTH**, který se každých 10 dní střídá s přípravkem **2LINFLAM** k léčbě základního neaktivního zánětu. Dále je podáván přípravek **2LMISEN** spolu s vysokými dávkami antioxidantů na podporu imunitního systému. Pacient zhubl, ale stále není tak pohyblivý. Přesto se cítí fyzicky i psychicky zdatnější a výkonnější.



Obr. 4. Typizace lymfocytů (2011)



Obr. 5. Typizace lymfocytů (2017)

Kazuistika 2

80letý pacient

Pacient trpí diabetem 2. typu a nemá výrazné výkyvy hladiny glukózy v krvi. Trpí také hypertenzí a obezitou. Byl zdravý až do 75 let.

V květnu 2017 byla při kontrole zjištěna nízká hladina feritinu, která bez zjevného důvodu prudce klesla. Kvůli dušnosti byly preventivně zavedeny dva stenty. Pacient po zákroku hlásil migrující bolest do různých částí těla. Při tenisu již nemůže řádně podávat míček.

Diagnostika

Typizace lymfocytů (Obr. 5) ukazuje velmi nízký celkový počet lymfocytů. Počet lymfocytů T4 je v normě, ale zásoba jak T8, tak cytotoxických T8 lymfocytů je vyčerpána, což svědčí o snížené imunitní obraně způsobené intracelulární patogeny. To je známé jako nepřizpůsobení imunitního systému hyporeaktivitě. Velmi výrazné tva-

ry „strmějších vyvýšenin“ jsou patrné také jak v extracelulárním, tak intracelulárním rozsahu. Zvýšený počet regulačních T lymfocytů svědčí o zvýšené toleranci.

Profil sérových bílkovin (Obr. 6) ukazuje výrazné zvýšení haptoglobinu a C-reaktivního proteinu (CRP), což svědčí o zánětlivých procesech.

Sérologické vyšetření (IFT) ukazuje podstatně zvýšené hladiny protilátek VZV IgG (VZV IgG-Ab 1:10240, ref. < 1:20), což svědčí o výrazné reaktivaci viru. Sérologie EBV nevykazuje žádné relevantní nálezy.

Plán léčby

Je zahájen následující léčebný plán:

- Mikroimunoterapeutický přípravek **2LZONA** na podporu imunitního systému při VZV infekci nebo reaktivaci (2 kapsle/denně po dobu 2 měsíců a následně 1 kapsle/denně po dobu dalších 4 měsíců).

- Doplněk D3 vitamin: 20 000 IU/denně (hodnota pacienta pod normou: 19 ng/ml).

Klinický průběh a následné sledování

Fyzická bolest během léčby zcela ustoupila. Proteinový profil zaznamenaný po šesti měsících poukazuje na zlepšení závažných parametrů. Titry protilátek proti VZV také výrazně poklesly v porovnání s výsledky sérologických testů (IFT), které byly získány před 6 měsíci (VZV IgG Ab 1:2560, ref. <1:20). Přesto jsou stále příliš vysoké, což potvrzuje, že tento virus nadále negativně ovlivňuje imunitní systém. Proto se v mikroimunoterapii přípravkem **2LZONA** (1 kapsle/denně) pokračuje dalších 6 měsíců. Není pozorováno žádné výrazné kolísání hladiny glukózy v krvi.

Další pokrok a současný stav

Během dalšího klinického průběhu je léčba upravována v souladu s výsledky laboratorních testů a klinickými příznaky pacienta. Jeho celkový stav je v současné době dobrý a pravidelně hraje tenis. Podle manželky jí hodně sladkých jídel a přibírá na váze. Pacient by si však přál léčbu přerušit.

Závěr

U pacientů s diabetem 2. typu je třeba věnovat větší pozornost imunitnímu systému. Ve skutečnosti rostoucí počet studií z oblasti imunometabolismu odhaluje úzké interakce mezi imunologickými a metabolickými procesy u tohoto onemocnění. Chronický zánět nízkého stupně způsobený mimo jiné faktory přetrvávající infekce a obezitou může podporovat vznik diabetu 2. typu. Naopak metabolické změny spojené s tímto onemocněním mohou narušit imunitní systém a zvýšit náchylnost k infekcím.

Jak ukazují obě kazuistiky, diagnostické nástroje pro sledování imunitního systému, jako je typizace lymfocytů, sérologie a profil sérových bílkovin, se mohou ukázat jako užitečné při odhalování poruch imunity nebo mikrobiální zátěže. Mikroimunoterapie může být mimořádně přínosná při podpoře imunitního systému v boji proti patogenům a působení proti chronickému zánětu. ■

Literatura:

1. World Health Organization. Diabetes: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>

2. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108637.
3. Šestan M et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018;49(1):164-177.e6.
4. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched Case-Control Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):815-829.
5. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449.
6. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3319.

Přeloženo z: Schied R. Type 2 Diabetes, Immune Disorders and Infections: Cause or Consequence? *Micro-immunotherapy International Newsletter*, May 2022.

inzerce



Doplněk stravy



Cannabiben®

Doplněk stravy na bázi konopného oleje, skořice a vitaminů B1, B6, B12, D a E

Konopný olej se získává lisováním zastudena ze semen rostliny Cannabis sativa. Jeho složkami jsou vedle jiných menšinových prvků esenciální mastné kyseliny omega 3 a omega 6 v poměru prospěšném pro zdraví. Neobsahuje narkotika.