

# Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory: kazuistiky a klinický přehled pro internisty

**Martina Tuháčková, Jan Brož**

Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) představují klíčový pokrok v léčbě řady solidních nádorů, avšak jejich použití je spojeno s rizikem vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs). Mezi vzácné, ale klinicky významné irAEs patří inzulin-dependentní diabetes mellitus (ICI-DM), který fenotypově odpovídá diabetu 1. typu. Tento článek prezentuje dvě kazuistiky pacientů, u nichž došlo k rozvoji ICI-DM v průběhu terapie anti-PD-1 protilátkami (nivolumab, pembrolizumab). První případ ilustruje akutní nástup ICI-DM ve formě diabetické ketoacidózy s pozitivními auto protilátkami a souběžnou autoimunitní hepatitidou. Druhý pacient s preexistujícím diabetem 2. typu byl původně diagnostikován s dekompenzací již známého onemocnění, až dynamický pokles C-peptidu potvrdil autoimunitní destrukci  $\beta$ -buněk. Diskuze shrnuje současné poznatky o patogenezi, klinickém průběhu a managementu ICI-DM, zdůrazňuje význam sledování C-peptidu a glykemie v průběhu imunoterapie.

**Klíčová slova:** checkpoint inhibitory, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, diabetes mellitus 1. typu, ICI-DM, imunoterapie, autoimunitní toxicita.

## Immune-mediated diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors: case reports and clinical overview for internists

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent a major advancement in the treatment of solid tumors, but their use carries the risk of immune-related adverse events (irAEs). Among the rare but clinically significant irAEs is insulin-dependent diabetes mellitus (ICI-DM), which shares features with type 1 diabetes. This article presents two case reports of patients who developed ICI-DM during anti-PD-1 therapy (nivolumab, pembrolizumab). The first case involved acute onset of ICI-DM with diabetic ketoacidosis, positive autoantibodies, and concurrent autoimmune hepatitis. The second patient, with pre-existing type 2 diabetes, initially presented with hyperglycemia; however, a rapid decline in C-peptide levels later confirmed  $\beta$ -cell autoimmune destruction. The discussion summarizes current knowledge of the pathogenesis, clinical course, and management of ICI-DM, emphasizing the importance of monitoring C-peptide and blood glucose during immunotherapy.

**Key words:** checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, type 1 diabetes mellitus, ICI-DM, immunotherapy, autoimmune toxicity.

## Úvod

V posledním desetiletí došlo v oblasti onkologické léčby k zásadnímu posunu díky zavedení imunoterapie, zejména tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto monoklonální protilátky blokují regulační molekuly imunitního systému, jako jsou CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death-ligand 1), čímž umožňují aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Vedlejším nežádoucím efektem je však i ztráta tolerance vůči vlastním antigenům, což může vést ke vzniku autoimunitních reakcí (1, 2). Autoimunitní nežádoucí účinky mohou postihnout prakticky

ciated antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death-ligand 1), čímž umožňují aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Vedlejším nežádoucím efektem je však i ztráta tolerance vůči vlastním antigenům, což může vést ke vzniku autoimunitních reakcí (1, 2). Autoimunitní nežádoucí účinky mohou postihnout prakticky