

Az autoantitest-meghatározás jelentősége diabetes mellitusban

Az EASD 2004. évi kongresszusa alapján

A European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2004 szeptemberében Münchenben tartotta 40. kongresszusát. E rövid áttekintésben azokat az előadásokat foglaljuk össze, amelyek az autoantitest-meghatározás jelentőségével foglalkoztak cukorbetegségben.

Az Egészségügyi Világszervezet 1998-ban tette közzé a diabetes mellitus új osztályozását. Eszerint az 1-es típusú diabetes mellitusra az inzulint termelő β -sejtek pusztulása jellemző; ennek következtében előbb-utóbb teljes inzulinhiány alakul ki. Emiatt a ketoacidózis és a hyperglykaemiás kóma elkerülése érdekében – végső soron az élet fenntartásához – inzulinkezelés szükséges. Az inzulin hiányára utal a szérumban alacsony éhgyomri, illetve alacsony stimulált C-peptid-szintje.

Az 1-es típusú diabetes mellitus két alcsoportra osztható:

- autoimmun mechanizmussal kialakuló (1A),
- idiopathiás forma (1B).

Az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú cukorbetegségben a β -sejtek pusztulása T-sejt által közvetített autoimmun reakció következménye. A Langerhans-szigetekben zajló folyamatot a szérumból kimutatható inzulin-, illetve szigetsejt-specifikus autoantitestek jelzik. Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők döntő többségének – legalábbis a kaukázusi népességben – autoimmun mechanizmusú cukorbetegsége van.

Az idiopathiás 1-es típusú diabetesben a β -sejt-destrukció oka ismeretlen, autoimmun folyamatra utaló jel nincs.

A β -sejt-pusztulás sebessége alapján gyorsan és lassan progrediáló, autoimmun mechanizmusú 1-es típusú cukorbetegséget különböztethetünk meg. A gyors (hónapok alatt végbemenő) progresszió elsősorban a gyermekkorban fellépő, heveny kezdetű, a diabetes klasszikus tüneteivel megjelenő 1-es típusú cukorbetegséget jellemzi. Ez a forma azonban bármely életkorban, így felnőttkorban is előfordulhat. A lassú – években mérhető – progresszió főleg a felnőtt betegek egy részében észlelhető; ezt a formát latens fel-

nőtkori autoimmun diabetesnek (LADA) is nevezük.

A „tradicionális” szemlélet szerint az autoimmun 1-es típusú diabetes mellitusra vezető kórfolyamat négy stádiumra osztható:

1. stádium: genetikai fogékonyság;
2. stádium: triggertényező;
3. stádium: az immunmediált sejtkárosodás időszaka, ennek során fokozatosan csökken a β -sejtek mennyisége;
4. stádium: a cukorbetegség manifesztálódása: az inzulintermelő β -sejtek körülbelül 80%-a már elpusztult.

Az immunológiai rendellenességek időszakának (3. stádium) legkönnyebben vizsgálható jellegzetessége a szigetsejt-specifikus autoantitestek megjelenése a szérumban. Elsőként – még 1974-ben – azt a jelenséget írták le, hogy a frissen diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőkből származó vérsavó kötődik a humán pancreas szigetsejtjeinek citoplazmájához; a feltételezett autoantitestet e tulajdonságáról szigetsejt-citoplazmatikus antitestnek (islet cell antibody, ICA) nevezték el. Később kiderült, hogy az ICA nem önálló autoantitest: az ICA-pozitív savók autoantitest-keveréket tartalmaznak. Ezen autoantitest-keverékből – specifikus antigén-antitest reakció alapján – néhány összetevőt ma már külön-külön is meg tudunk mérni: ezek közé tartozik a glutaminsav-dekarboxiláz elleni (GADA) és a tirozin-foszfataz elleni (anti-IA-2A) antitest. A fentiekből elméletileg az következne, hogy minden GADA-, illetve anti-IA-A2-antitest-pozitív savónak egyidejűleg ICA-pozitív-nak is kellene lennie. Azonban az eltérő mennyiségű autoantitest-szintek és a különböző metodikák miatt előfordulhat, hogy például a GADA-pozitív savó ugyanakkor ICA-negatív. Az inzulin ellen is találtak auto-

Nagyon izgalmas az immunológiai eltérések időszaka: egyrészt vizsgálható a β -sejt-pusztulás mechanizmusa, másrészt megjósolható a cukorbetegség kialakulása.

dr. Hosszúfalusi Nóra (levelező szerző), dr Pánczél Pál:
Simmelweis Egyetem, III. Számú Belgyógyászati Klinika, H-1125. Budapest, Kútvölgyi út 4.

antitestet 1-es típusú diabetesben, ez az inzulin-autoantitest (IAA). Az ICA antitest-keverék nem tartalmazza az inzulin-autoantitestet, mivel az ICA vizsgálatára használt humán pancreas β -sejtjeiből az előkészítés során az inzulin kimosódik.

A kutatás számára nagyon izgalmas az immunológiai eltérések időszaka: ebben a periódusban egyrészt vizsgálható a β -sejt-pusztulás mechanizmusa, másrészt megjósolható a cukorbetegség kialakulása.

Az autoantitest-meghatározás a cukorbetegség klasszifikációjában nyújthat segítséget.

Máig sem teljesen tisztázott, hogy az autoantitestek megjelenése pusztán másodlagos jelenség, a β -sejt-destrukció következménye, vagy maguk az autoantitestek is befolyásolják a sejt-pusztulás T-sejt által közvetített folyamatát. Egyértelművé vált azonban, hogy több autoantitest együttes előfordulása nagyobb rizikót jelent az auto-

immun 1-es típusú cukorbetegség kialakulására, mint bármely autoantitest egyedüli jelenléte.

A müncheni kongresszuson *Mortensen* (Dánia) ismertette egy nemzetközi tanulmány – Hvidore Study Group – eredményét, amelyben dán, német, angol és finn központok vettek részt. A vizsgálatban arra a kérdésre kerestek választ, hogy a gyermek- és serdülőkorban kezdődő 1-es típusú diabetes mellitusban van-e összefüggés a β -sejt elleni autoimmun reakció, a HLA-haplotípus és a reziduális β -sejt-működés között, a remisszió ideje alatt.

Kétszázhetvenöt, frissen felfedezett cukorbetegségben szenvedő gyermeket és 16 év alatti serdülőt vizsgáltak egy, hat és 12 hónappal a diagnózis után: az autoimmun reakció jeleként meghatározták az ICA, a GADA, az anti-IA-2A antitest szintjét, vizsgálták továbbá az inzulinellenes antitest jelenlétét, a HLA-haplotípust, mérték a HbA_{1c} -koncentrációt, és a stimulált C-peptid szintjét. Ezenkívül dokumentálták az alkalmazott inzulin dózist, az életkort és a nemet.

Az ICA, a GADA és az anti-IA-2A szintje többnyire csökkent az 1-es típusú diabetes mellitus diagnózisát követő első 12 hónapban. A gyermekek 90%-ánál tudtak kimutatni legalább egy autoantitestet egy hónappal a diagnózis után, míg 86%-uknál 12 hónap múlva. Azoknál a gyermekeknél, akik esetében 12 hónappal a diagnózist követően mindhárom autoantitest jelen volt, a C-peptid 46%-kal alacsonyabbnak ($p < 0,001$), a HbA_{1c} -érték 0,53%-kal magasabbnak bizonyult ($p < 0,05$), és az alkalmazott napi inzulin dózis nagyobb volt (0,15 U/ttkg/24 óra; $p < 0,002$). Az autoantitestek előfordulási gyakorisága nem állt kapcsolatban a diabetesre nagyon nagy kockázatot jelentő HLA-haplotípusok hordozásával. Az inzulin elleni antitestek megjelenése a cukorbetegség felfedezését követő első és hatodik hónap között növekedett, és csupán a cukorbeteg gyermekek 1,5%-ánál nem fordult elő 12 hónappal a diagnózis után. Azok a gyermekek, akiket az inzulinellenes antitestet magas titerben tudták kimutatni a 12. hónapban, szignifikánsan több inzulinra szorultak (0,23 U/ttkg/24 óra; $p < 0,001$).

Sajnos ebben a vizsgálatban a diagnóziskor – még az inzulinkezelés bevezetése előtt – nem vizsgálták az inzulin-autoantitest (IAA) jelenlétét, így nem tudjuk, hogy milyen arányban fordult elő az inzulin ellenes antitest autoantitestként. Ismert, hogy az IAA megjelenése korai jele lehet a β -sejt ellen irányuló autoimmun reakciónak.

A szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy *gyermek- és serdülőkorban 12 hónappal az 1-es típusú diabetes mellitus diagnózisa után összefüggés áll fenn mindhárom autoantitest jelenléte és a rosszabb β -sejt-funkció között*. Ugyanakkor nem találtak összefüggést az autoimmun 1-es típusú diabetesre fokozott kockázatot jelentő HLA-haplotípusok és a reziduális β -sejt-működés között. Nagyobb inzulin elleni antitest titer esetén növekszik a napi inzulinigény.

A *Semmelweis Egyetem III. Számú Belgyógyászati Klinikájának munkacsoportja* előadást tartott a kongresszuson az utóbbi évek kutatási eredményéről. Munkacsoportunk különböző típusú cukorbetegségben (autoimmun mechanizmusú 1-es típusú és 2-es típusú diabetes mellitus) eltérő betegségtartam mellett vizsgálta az éhgyomri C-peptid-szint alakulását. E vizsgálaton belül frissen felfedezett esetekben is mértük a C-peptid éhomi szintjét és két autoantitest, az ICA és a GADA előfordulását. A 62, újonnan diagnosztizált, autoimmun mechanizmusú diabetesben szenvedő beteg közül 34 személynél mindkét autoantitestet ki tudtuk mutatni, míg 28 esetben csak az egyik – vagy az ICA, vagy a GADA – volt jelen. Azoknál a betegeknél, akiknél mindkét autoantitest együtt fordult elő, alacsonyabb éhomi C-peptid-szintet (medián érték 0,39 ng/ml) találtunk, mint azoknál, akiknél csak az egyik autoantitestet sikerült kimutatni (medián érték 0,81 ng/ml; $p = 0,0045$). A vizsgált cukorbetegekben a diagnóziskor mért ICA- és GADA-titer fordított arányban állt az éhomi C-peptid-szinttel: minél magasabb volt az autoantitest-titer, annál alacsonyabb éhomi C-peptid-szintet találtunk (szignifikáns eltérés, $p < 0,05$; $p < 0,05$). Megállapítottuk, hogy *az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú diabetes mellitusban a többszörös autoantitest-pozitivitás (ICA és GADA együttes jelenléte), illetve a magasabb autoantitest-titer rosszabb reziduális β -sejt-működést tükröz, esetleg okoz*.

A németországi BABYDIAB tanulmányban 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő szülők gyermekeit követik a születéstől: többek között vizsgálják a gyermekeken a diabetesre hajlamosító ismert gének előfordulását, rendszeres időközönként mérik a különböző β -sejt-specifikus autoantitestek szintjét, nyomon követik az esetleges diabetes megjelenést. E vizsgálatban az inzulin-autoantitest jelent meg legkorábban az autoantitestek közül, és jelentett rizikófaktort a diabetes mellitus kialakulására. Egy újabb érdekes eredményről számolt be a kongresszuson *Achenbach*. Korábban megfigyelték, hogy sok, de nem mindegyik IAA-pozitív gyermekben fejlődik ki többszörös autoantitest-pozitivitás, ez nagy kockázatot jelent az 1-es típusú cukorbetegség kialakulására. Az ismertetett vizsgálat célja az volt, hogy kiderüljön: változik-e az IAA-affinitás

a cukorbetegség megjelenése előtti időszakban, és vajon jelzi-e előre a többi autoantitest, illetve a cukorbetegség megjelenését?

Ötvenhat gyermekben mérték az inzulin-autoantitest humán inzulinhoz való kötődését – az IAA-affinitást – az autoantitest megjelenésekor (az első pozitív vérminta) és azt követően. Az első pozitív vérminta IAA-affinitása 10^6 és 10^{10} L/mol között mozgott. Az IAA-affinitás nem az IAA-titerrel, hanem a megjelenési életkorral mutatott összefüggést: minél kisebb korban jelent meg először az antitest, annál nagyobb volt az affinitása ($8,4 \times 10^9$ L/mol kilenc hónapos korban, $5,4 \times 10^9$ L/mol két éves korban vs. $6,3 \times 10^8$ L/mol öt- vagy nyolcéves korban; $p=0,005$). *Azokban a gyermekekben jelent meg a többi autoantitest is, akikben nagy affinitású volt az inzulin-autoantitest (IAA-affinitás $>10^9$ L/mol).* Mind a 20, a követés során cukorbeteggé váló gyermekben nagy affinitású IAA volt jelen! A többszörös autoantitest-pozitivitás, illetve a cukorbetegség megjelenésének kockázata az első három évben 66%-nak, illetve 34%-nak bizonyult a nagy affinitású IAA-t hordozók körében. Mindkét kockázati tényező 0% volt azoknál a gyermekeknél, akiknél az IAA-affinitást 10^9 L/mol alattinak találták.

Ugyanez a munkacsoport összehasonlította az inzulin-autoantitest és az inzulin elleni antitest jellemzőit és poszteren mutatta be. Az inzulin elleni antitest nagy affinitású antitestnek bizonyult, és bár kötődési tulajdonsága hasonlított a nagy affinitású inzulin-autoantistéhez, azzal teljesen nem egyezett meg.

A fenti vizsgálatok közelebb visznek az autoimmun mechanizmusú diabetes mellitus kialakulásának megértéséhez. Az autoantitest-meghatározás azonban nemcsak elméleti, hanem gyakorlati jelentőségű is: elsősorban a cukorbetegség klasszifikációjában nyújthat segítséget. A klinikai kép alapján nem mindig dönthető el a cukorbetegség típusa. Régebben ez főleg felnőttkori megjelenés esetén okozhatott problémát (például: LADA versus 2-es típusú diabetes mellitus). Napjainkban a 2-es típusú cukorbetegség egyre fiatalabb életkorban való manifesztálódásával a gyermek- és serdülőkorban kialakult cukorbetegség osztályozása sem könnyű minden esetben.

További nehézséget jelenthet a nem autoimmun 1-es típusú, azaz az idiopathiás 1-es típusú diabetes mellitus diagnózisa. Sajnos az autoantitest-negativitás nem zárja ki mindig az autoimmun eredet lehetőségét: még a kisgyermekkorban kezdődő, klinikailag egyértelműen autoimmun mechanizmusú 1-es típusúnak tűnő cukorbetegség esetén is körülbelül 10%-ban nem tudunk autoantitestet kimutatni. Ennek hátterében több ok állhat:

– olyan autoantitest van jelen, amelyet még nem ismerünk;

– a vizsgált autoantitest titere olyan kicsi, hogy nem észleljük;

– az autoantitest megjelenése a kórlefolyás során változik, és az adott időszakban még nincs vagy alacsony titerben van jelen. (A gyakorlatban általában csak egy alkalommal végzünk autoantitest-meghatározást.)

A klasszifikációban az éhomi C-peptid- vagy inzulinszint mérése nyújthat további segítséget.

Egyes esetekben a cukorbetegség típusának eldöntéséhez genetikai vizsgálat (HLA-meghatározás) is szükségesé válhat.

Munkacsoportunk két év alatt 85 frissen felfedezett, típusos klinikai képet mutató – hyperglykaemiás tünetek, ketózis, illetve ketoacidózis, azonnali inzulinadás szükségessége –, interkurrens betegségben nem szenvedő, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedőnek tartott beteg közül 11 esetében észlelt ICA- és GADA-, valamint anti-IA-A2-negativitást. Az autoantitest-negativitás és a klinikai kép alapján e betegeket az idiopathiás 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők csoportjába sorolhatjuk. E 11 beteg vizsgálatáról számolt be *Palik Éva* a kongresszus egyik poszterszekciójában. Egy beteg éhomi C-peptid-szintje kimutathatatlannal alacsony volt. A többieknél azonban kezdetben – és a prospektív megfigyelés alatt is – az éhomi C-peptid-szint normális vagy annál magasabb volt és maradt, valamint a glukagonterhelés során is jó C-peptid-választ kaptunk. A betegek többsége később nem szorult inzulinkezelésre, egy esetben észleltük a hyperglykaemia és a ketoacidózis – interkurrens betegség nélküli – visszatérését, amely ismét – átmeneti – inzulinkezelést tett szükségessé. A betegek fele hordozott valamely, az autoimmun mechanizmusú 1-es típusú diabetesre fogékonyságot jelentő HLA-allélt, valamennyien heterozigóta formában, két esetben a diabetesre védettséget jelentő alléllal együtt (ilyenkor a védőgén hatása a domináns). Ugyanakkor a betegek mind kövérek voltak, nagy derék-csípő hányadossal. A megfigyelés során az a gondolat vetődött fel bennünk, hogy az idiopathiás 1-es típusú diabeteses esetek egy része inkább ketózisra hajlamos 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg.

A klinikai kép alapján biztos klasszifikáció gyakran nem végezhető, olykor ez még az autoantitest, a C-peptid-szint és a HLA ismeretében sem könnyű; pedig a cukorbetegség típusa alapvetően befolyásolja a beteg kezelését.

**dr. Hosszúfalusi Nóra,
dr. Pánczél Pál**

Az autoantitest-negativitás nem zárja ki mindig a cukorbetegség autoimmun eredetének lehetőségét.
