

## Αυτοανοσία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

### Περίληψη

Μ. Δανιηλίδης

Οι σύγχρονες απόψεις για τη συμμετοχή της αυτοανοσίας στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I παρέμειναν για μεγάλο διάστημα ρευστές. Η εφαρμογή νεώτερων τεχνικών έρευνας και η μελέτη διαφόρων πειραματικών μοντέλων την τελευταία 10ετία καθόρισαν ένα αρχικό, αρκετά σαφές, παθογενετικό πλαίσιο της νόσου, στο οποίο η αυτοανοσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Οι δυσχέρειες στη μελέτη της προδιαβητικής περιόδου ωστόσο, εμποδίζουν την ασφαλή τεκμηρίωση οποιασδήποτε υπόθεσης. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν κυρίως οι λειτουργικές – αλλά και ποσοτικές – διαταραχές των CD8<sup>+</sup> T-λεμφοκυττάρων, των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυτταροκτόνων. Η μελέτη της λειτουργικής διαταραχής του «οργανοειδικού T-κατασταλτικού λεμφοκυττάρου», της διαδικασίας παρουσίασης του αυτοαντιγόνου και των ειδικών για τα νησιδιακά αντιγόνα T-κατασταλτικών κλώνων υπόσχονται να δώσουν νέες σημαντικές πληροφορίες για την παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, ανοίγοντας – ενδεχομένως – νέες προοπτικές στην ανοσοπροφύλαξη και ανοσοθεραπεία της νόσου.

Είναι βέβαιο πως όταν ο W. Gepts περιέγραφε πριν 24 χρόνια<sup>1</sup> για πρώτη φορά την «περί-και ενδο-νησιδιακή φλεγμονώδη διήθηση από μακροφάγα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και σπάνια πλασματοκύτταρα στο 68% των ασθενών με «νεανικό σακχαρώδη διαβήτη» δεν ήταν σε θέση να φανταστεί τον όγκο των γνώσεων που επρόκειτο να συσσωρευθούν τα επόμενα χρόνια σχετικά με αυτές ακριβώς τις παρατηρήσεις του.

Οι προφανείς ομοιότητες της νόσου με άλλα οργανοειδικά νοσήματα, η πρώτη ολοκληρωμένη περιγραφή των αντινησιδιακών αντισωμάτων το 1974<sup>2</sup> καθώς και η βελτίωση των τεχνικών έρευνας τα επόμενα χρόνια, κατέταξαν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (ΣΔ-I) στην κατηγορία των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Τα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της νόσου είναι: 1) η διήθηση των παγκρεατικών νησιδίων από ανοσοκύτταρα, 2) η ανεύρεση οργανοειδικών στοιχείων χυμικής ανοσίας (αντινησιδιακά και αντινσουλινικά αντισώματα), 3) η αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στα οποία εκφράζονται τα αντιγόνα IIης τάξης του μείζονος συστήματος

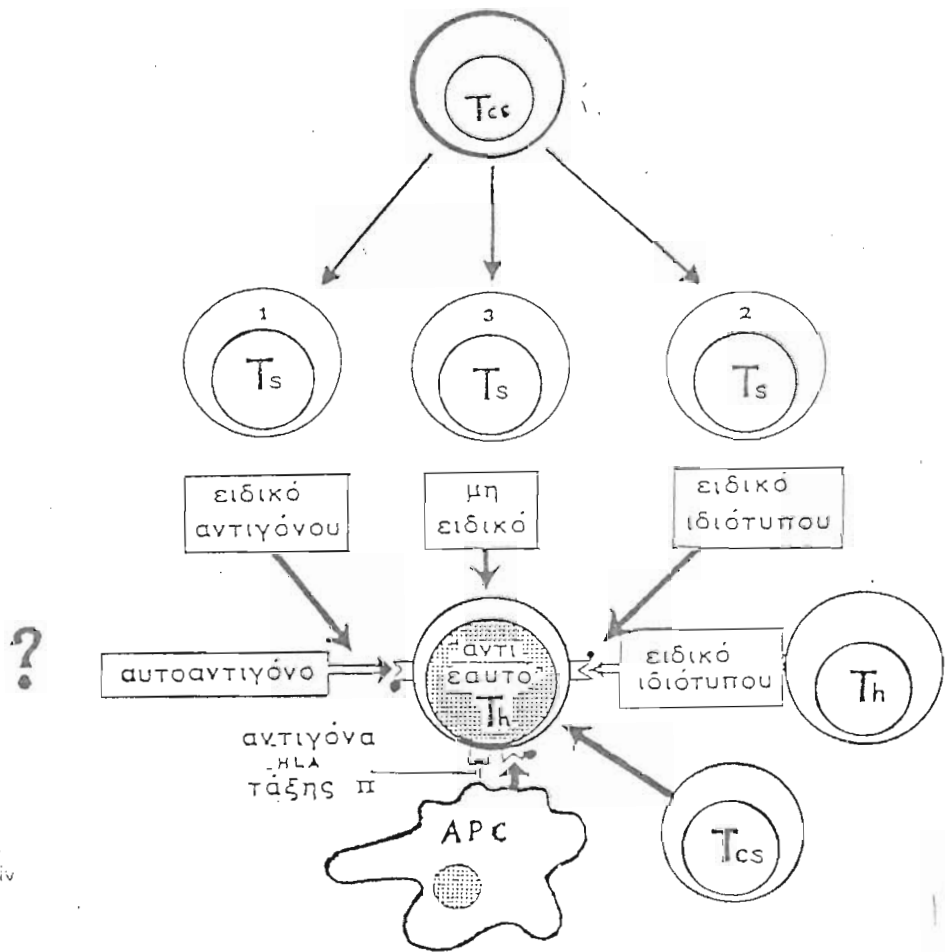
ιστοσυμβατότητας, 4) οι λειτουργικές διαταραχές ανοσορρυθμιστικών κυττάρων με σημαντικότερες τη διαταραχή κατασταλτικών λειτουργιών και τη μειωμένη παραγωγή ιντερλευκίνης-2, 5) η συμμετοχή των γονιδίων ανοσιακής απάντησης και 6) η χαρακτηριστική στα αυτοάνοσα νρήματα προοδευτική καταστροφή του οργάνου.

Παρ' όλα αυτά, οι σύγχρονες απόψεις τόσο για την αυτοανοσία όσο και για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I παραμένουν ρευστές. Η εφαρμογή νεώτερων τεχνικών ανοσολογικής έρευνας, η μελέτη διάφορων πειραματικών μοντέλων και οι πολυάριθμες - συχνά με αντικρουόμενα αποτελέσματα - δημοσιεύσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 8-10 ετών καθόρισαν ασφαλώς ένα αρχικό, σαφές παθογενετικό πλαίσιο της νόσου, δη-

μιουργώντας όμως παράλληλα μια σειρά νέων ερωτηματικών.

Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι ακόμη και στις περιπτώσεις καταστροφής των κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη με χημικά μέσα τύπου στρεπτοζοκίνης ή από ιογενείς λοιμώξεις, η αυτοανοσία διαδραματίζει ενδιαφέροντα συμπληρωματικό ρόλο<sup>3,4</sup>.

Ακόμη θεωρείται βέβαιο ότι νεώτερες ανακαλύψεις σε ειδικούς τομείς της Ανοσολογίας - σχετιζόμενες ενδεχομένως με τους ιδιότυπους (Σχ. 1) και τη συμμετοχή τους στην αυτοανοσία - θα τροποποιήσουν σημαντικά τις απόψεις μας αλλά και την θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.



Σχ. 1. Σχηματική απεικόνιση των δυνατοτήτων παράκαμψης των ρυθμιστικών μηχανισμών στην αυτοανοσία, όπου φαίνεται η σημασία των ιδιότυπων και των προϊόντων Ιης τάξης του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας. T<sub>s1</sub>, T<sub>s2</sub>, T<sub>s3</sub> = ειδικά και μη ειδικά T-κατασταλτικά λεμφοκύτταρα. T<sub>cs</sub> = «αντικατασταλτικά» T-λεμφοκύτταρα. T<sub>h</sub> = βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα. APC = κύτταρο που παρουσιάζει αντιγόνο (ή αυτοαντιγόνο). Η δράση του αντικατασταλτικού επιτυγχάνεται με καταστολή της λειτουργίας των T<sub>s1</sub>, T<sub>s2</sub> και T<sub>s3</sub>.

## Προδιαβητική περίοδος

Η αρχική υπόθεση ότι ο ΣΔ τύπου Ι εκτυλίσσεται σε έδαφος γενετικής προδιάθεσης έχει γίνει σήμερα καθολικά αποδεκτή.

Βασικό στοιχείο της υπόθεσης αυτής είναι η διάκριση δύο περιόδων: της μακρόχρονης πρόδρομης περιόδου με κύριο χαρακτηριστικό την παρουσία κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων (αντιησιδιακών αντισωμάτων) αλλά και άλλων αυτοάνοσων φαινομένων (προδιαβητική περίοδος) και της 2ης περιόδου με τα κλινικά ευρήματα και την χαρακτηριστική απώλεια της ινσουλινοαπάντησης στην ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης.

Η περιορισμένη κλινική εμπειρία για την προδιαβητική περίοδο, δικαιολογημένη από τη φύση της νόσου, δημιούργησε αβεβαιότητα σε αρκετά σημεία και εμπόδισε μέχρι σήμερα την ασφαλή τεκμηρίωση οποιασδήποτε ερμηνείας.

Η σημαντικότερη εμπειρία προέρχεται από την μελέτη μονοωγενών διδύμων, των συγγενών πρώτου βαθμού παιδιών με ΣΔ-I αλλά και άλλων ομάδων αδύμων «ωριμής προδιάθεσης» (π.χ. παιδιά με συγγενή ερυθρά, ενήλικες με πολλαπλή αυτοάνοση ενδοκρινοπάθεια). Είναι φανερό όμως, πως οι παραπάνω ομάδες δεν είναι δυνατό να αποτελέσουν αποδεκτό μοντέλο ευρύτερης έρευνας, εφόσον μόνο μια στις 8 νέες περιπτώσεις προέρχεται από αυτές.

Έτσι μόνο σε δύο έρευνες μέχρι σήμερα έχει μελετηθεί αξιολογός αριθμός περιστατικών και πραγματοποιήθηκε συστηματική, μακρόχρονη παρακολούθηση. Χαρακτηριστικό για τις δυσχέρειες παρόμοιων μελετών αποτελεί το γεγονός ότι σε παγκόσμιο επίπεδο 30 μόνο περιστατικά μελετήθηκαν πλήρως. Συνεπώς καθίσταται απαραίτητη η δημιουργία ενός και μοναδικού Κέντρου αναφοράς καθώς και η κατάρτιση ενιαίου πρωτοκόλλου έρευνας. Από τη μέχρι τώρα μελέτη της προδιαβητικής περιόδου έχει περιγραφεί η χαρακτηριστική μειωμένη σωματική ανάπτυξη και η προοδευτική - ή διαλείπουσα - υπεργλυκαιμία για μεγάλο διάστημα πριν από την ολοκληρωμένη κλινική εμφάνιση της νόσου<sup>5,6</sup>.

Τα ποσοστά ανίχνευσης αντιησιδιακών αντισωμάτων (ΑΑ) κατά την περίοδο αυτή κυμαίνονται στις διάφορες μελέτες, τόσο στις ομάδες των ασθενών όσο και στους συγγενείς των. Ωστόσο, η ανίχνευση των ΑΑ παραμένει ακόμη ο καλύτερος διαθέσιμος δείκτης για την «μελλοντική» εμφάνιση της νόσου. Η μέτρησή τους στις

πιο πρόσφατες μελέτες, γίνεται πλέον σε εθνοεπίδημολογικές μονάδες.

## Κυτταρική ανοσία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι

Η συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας θεωρείται σήμερα τόσο σημαντική για την εμφάνιση της νόσου όσο και της χυμικής ανοσίας. Ήδη από το 1974 είχε παρατηρηθεί με τη χρησιμοποίηση παγκρεατικών αντιγόνων η θετική δοκιμασία αναστολής της μετανάστευσης λευκοκυττάρων αλλά και της λεμφοβλαστικής μεταμόρφωσης<sup>7</sup>. Αργότερα διαπιστώθηκε η αναστολή έκκρισης ινσουλίνης από διάλυμα ζωντανών ησιδιακών κυττάρων ποντικού με την επίδραση λεμφοκυττάρων ασθενών με ΣΔ-I<sup>8</sup>.

Ο αυξημένος αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων σχετίζεται με την ανεύρεση αντιησιδιακών αντισωμάτων στην κυκλοφορία ασθενών με ΣΔ-I<sup>9</sup>. Η εκατοστιαία αναλογία των Τ-λεμφοκυττάρων έχει περιγραφεί ως φυσιολογική<sup>9</sup> ή και μειωμένη<sup>10</sup>.

Οι διαταραχές των διαφόρων Τ-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών που έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΔ-I κατά την περίοδο της διάγνωσης της νόσου είναι πολυάριθμες. Κυριότερες θεωρούνται οι λειτουργικές - αλλά και ποσοτικές - διαταραχές των κατασταλτικών Τ-λεμφοκυττάρων<sup>11</sup>, η αυξημένη δραστηριότητα των φυσικών κυτταροκτόνων<sup>12</sup> και η αυξημένη κυκλοφορία ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων<sup>13</sup>. Η σχέση  $T_4/T_8$  έχει βρεθεί αυξημένη<sup>11</sup>. Ιδιαίτερα για τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα έχει αναφερθεί ότι είναι δυνατό να αποτελέσουν χρήσιμο δείκτη ενεργού βλάβης των β-κυττάρων κατά την προδιαβητική περίοδο<sup>14</sup> χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία, κυρίως έπειτα από πολύ πρόσφατες μελέτες με κυτταρομετρητή ροής<sup>15</sup>.

Η εκτεταμένη μελέτη της λειτουργικότητας των Τ-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων τα τελευταία χρόνια, φαίνεται να οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τόσο στον ΣΔ-I όσο και σε άλλες αυτοάνοσες ενδοκρινοπάθειες, υπάρχει λειτουργική διαταραχή ενός οργανοειδικού Τ-κατασταλτικού λεμφοκυττάρου.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ανάλογες διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας έχουν περιγραφεί και σε υγιείς συγγενείς ασθενών με ΣΔ-I ήδη από το 1979<sup>16</sup>.

Η διαταραχή της λειτουργίας των Τ-κατα-

σταλτικών λεμφοκυττάρων παρατηρήθηκε επίσης ότι σχετίζεται – τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιείς συγγενείς τους – με την υπέρξη του αντιγόνου HLA-DR3 και μάλιστα ανεξάρτητα από την ηλικία εμφάνισης της νόσου, την διάρκεια ή και την βαρύτητά της.

Ξεχωριστό βάρος δόθηκε τελευταία στη σημασία του μακροφάγου τόσο στην αρχική φάση της προδιαβητικής περιόδου όσο και στην όψιμη παγκρεατική βλάβη. Μελέτες με μονοκλωνικά αντισώματα που «αναγνωρίζουν» ορισμένους μόνο πληθυσμούς μακροφάγων<sup>17</sup> δείχνουν πως η συμμετοχή των κυττάρων αυτών ενδέχεται να είναι πολύ σημαντική, τουλάχιστον κατά την αρχική φάση της παγκρεατικής βλάβης.

Οι παραπάνω μελέτες, ωστόσο, δεν βοήθησαν μέχρι σήμερα στην πλήρη κατανόηση των ανοσιακών μηχανισμών που ρυθμίζουν τον έλεγχο των ανοσολογικών αντιδράσεων εναντίον των παγκρεατικών αντιγόνων. Η μελέτη των ειδικών για τα νησιδιακά αντιγόνα T κατασταλτικών κλώνων – που πολύ πρόσφατα άρχισε – είναι βέβαιο ότι θα προσφέρει περισσότερες πληροφορίες.

### Χυμική ανοσία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Η πρώτη περιγραφή των αντινησιδιακών αντισωμάτων (Islet Cell antibodies-ICA) σε ασθενείς με ΣΔ-I και/ή σε αυτοάνοσες ενδοκρινολογικές παθήσεις έγινε το 1974<sup>2</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι ιδιαίτερη σημασία έχει η επιλογή των ιστών που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μεθόδους. Τα περισσότερα από τα αντισώματα που έχουν περιγραφεί (Πιν. 1) παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με αντιγόνα από άλλα ζωικά είδη και ανήκουν στις ανοσοσφαιρίνες G. Οι διαφορές στους ισότυπους που έχουν παρατηρηθεί σε 60% των ασθενών είναι αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Η συχνότητα ανεύρεσης των αντινησιδιακών αντισωμάτων σε ασθενείς με ΣΔ-I πρόσφατης διάγνωσης φτάνει στο 80% ενώ η ανίχνευση τους είναι παροδική σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες. Σε μικρό ποσοστό ασθενών (15-20%) ανιχνεύονται μόνιμα. Η σημασία τους διαφέρει ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για την ανίχνευσή τους: σε ιστικές τομές αναγνωρίζονται κυτταροπλασματικά αντιγόνα ενώ σε εναιώρημα νησιδιακών κυττάρων αναγνωρίζονται αντιγόνα που εκ-

**Πίνακας 1.** Αντινησιδιακά αυτοαντισώματα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I

Έτος δημοσίευσης	Αυτοαντίσωμα	Ερευνητική ομάδα
1974	Κυτταροπλασματικό αντίσωμα (ICA, ICCA)	- Bottazzo GF και συν. - MacCuish AC και συν.
1975	Αντισώματα κατά κυττάρων ινσουλινώματος ανθρώπου	- Mac Laren και συν.
1978	Αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας (ICSA)	- Lernmark A και συν.
1980	Κυτταροτοξικά αντινησιδιακά αντισώματα (C'AMC')	- Dobersen MJ και συν.
1982	Ειδικά αντισώματα κατά αντιγόνων επιφανείας των β-κυττάρων	- Wan de Winkel και συν.
1982	64 K Πρωτεΐνη	- Bakeskov S και συν.

φράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών.

Φαίνεται λοιπόν πως η χρήση ιστικών τομών οδηγεί στην ανίχνευση εξαιρετικά ποικιλόμορφων αντισωμάτων χωρίς να βοηθά στη διάκριση αυτών που ευθύνονται για την καταστροφή των β-κυττάρων από εκείνα που εμφανίζονται δευτερογενώς ως αποτέλεσμα της ανοσιακής απάντησης σε αντιγόνα που δεν «βλέπουν» κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το ανοσιακό σύστημα.

Τα αντικυτταροπλασματικά αντισώματα προσφέρουν ένα χρήσιμο δείκτη που επιτρέπει να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε ομάδες υψηλού κινδύνου: πολυάριθμες μελέτες απέδειξαν την ανεύρεση των αντισωμάτων αυτών πολλούς μήνες ή και χρόνια πριν από την κλινική εμφάνιση της νόσου<sup>18</sup>.

Παρ' όλα αυτά, τα αντικυτταροπλασματικά αντισώματα δεν διακρίνονται από μεγάλη «ειδικότητα» γιατί παρουσιάζουν διασταυρούμενες αντιδράσεις και με άλλα κυτταρικά στοιχεία του παγκρέατος, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την εκλεκτική καταστροφή των κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη, η οποία χαρακτηρίζει τον ΣΔ-I.

Ο χαρακτηρισμός των αντινησιδιακών αντισωμάτων με βάση την ικανότητά τους να συνδέσουν το συμπλήρωμα (complement fixing islet cell antibodies, CF-ICA) πρόσφερε νέες δυνατότητες ταξινόμησης των ασθενών και πρόγνωσης της νόσου: ανιχνεύονται στο 50%-60% των ασθενών με ΣΔ-I και θεωρούνται καλύτερος δείκτης για τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στις ομάδες υψηλού κινδύνου<sup>19</sup> αλλά και για τη διάγνωση ενεργού «νησιδίτιδας».

Σε ορούς ασθενών με ICA, τα CF-ICA ανιχνεύονται στο 50% και κυρίως σε ορούς με υψηλό τίτλο ICA.

Τα αντισώματα κατά αντιγόνων της επιφάνειας των νησιδιακών κυττάρων (Islet cell surface antigens-ICSA) ανιχνεύονται σε καλλιέργειες ζωντανών κυττάρων εμβρύου ανθρώπου ή ενηλίκων ζώων<sup>20,21</sup>.

Μελέτες με κυτταροδιαχωρισμό ροής (Flow cell sorter) έδειξαν την «χωριστή εξειδίκευση» των αντισωμάτων αυτών για τα α- και β-κύτταρα<sup>2</sup>.

Τα αυτοαντισώματα κατά της ινσουλίνης (Insulin Auto-Antibodies-IAA) θεωρούνται αξιολογής προγνωστικής αξίας από μάλλον ολιγάριθμους συγγραφείς. Η ταυτόχρονη όμως ανίχνευση τους με αντινησιδιακά αντισώματα φαίνεται πως αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό δείκτη<sup>22</sup>. Πρόκειται για ανοσοσφαιρίνες συνηθέστερα G και σπανιότερα M τάξης.

Ξεχωριστό βάρος δόθηκε τα τελευταία χρόνια στη μελέτη των διαφόρων αντιγόνων των νησιδιακών κυττάρων. Παρά τις μεγάλες τεχνικές δυσκολίες η χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων σε συνδυασμό με την τελειοποίηση ανοσοϊστοχημικών μεθόδων έχει ήδη αρχίσει να δίδει καρπούς: φαίνεται ότι η διαδικασία της αναγνώρισης των νησιδιακών αντιγόνων σχετίζεται με ορισμένες γλυκοπρωτεΐνες και γλυκολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματικά μοντέλα<sup>24</sup>.

Συνοψίζοντας, μέχρι σήμερα έχει γίνει αποδεκτό ότι:

1) στο φαινόμενο που σήμερα ονομάζουμε «πολυκλωνική αυτοάνοση απάντηση με περιορισμό υποτάξης» φαίνεται πως συμμετέχουν πολλά αντιγόνα των παγκρεατικών κυττάρων και μερικά μόνο των β-κυττάρων.

2) Ανεξάρτητα από το είδος και τον τίτλο των αντισωμάτων που ανιχνεύονται, «μη αναστρέψιμες» βλάβες θεωρούμε μόνον εκείνες που συνοδεύονται από την απώλεια της ινσουλινολο-

πάντησης.

3) Η ανίχνευση αντινησιδιακών αντισωμάτων είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της προοδευτικής βλάβης των β-κυττάρων στον έλεγχο των ομάδων «υψηλού κινδύνου», δεν φαίνεται όμως να χρησιμεύει για την παρακολούθηση ασθενών υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Η τελειοποίηση των δοκιμασιών ανίχνευσης και η ευρεία διάθεση «ορών αναφοράς» είναι βέβαιο πως θα καταστήσει στο άμεσο μέλλον τον προσδιορισμό των περισσότερων από τα παραπάνω αυτοαντισώματα χρήσιμη εξέταση ρουτίνας, τουλάχιστον έως ότου επιτευχθεί η απομόνωση και διευκρινισθεί η μοριακή δομή των κυτταροπλασματικών αντιγόνων.

### Ανοσοθεραπεία-ανοσοπροφύλαξη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Οι βαρείες και πολυσυστηματικές επιπλοκές που παρουσιάζουν μακροπρόθεσμα οι ασθενείς με ΣΔ-I καθώς και η μη ικανοποιητική αντιμετώπισή τους με ινσουλίνη, ώθησαν την έρευνα προς την κατεύθυνση τόσο της ανοσοθεραπείας της ήδη εκδηλωμένης νόσου όσο και της πρόληψής της.

Μακροχρόνιες πειραματικές έρευνες έδειξαν ότι η ανοσοθεραπεία, όταν αρχίζει έγκαιρα, είναι δυνατό να προλάβει την κλινική εκδήλωση της νόσου.

Προκειμένου όμως να εφαρμοσθεί ένα ευρύ ανάλογο θεραπευτικό πρόγραμμα πρέπει να απαντηθούν δύο κύρια ερωτήματα: 1) πως διαπιστώνεται η έναρξη της αυτοάνοσης διαδικασίας; 2) ποιά είναι τα καταλληλότερα μέτρα για να σταματήσει η βλάβη των β-κυττάρων;

Η άποψη η οποία έχει επικρατήσει μέχρι σήμερα είναι πως δεν έχει δικαίωμα ο θεράπων ιατρός να χορηγήσει ανοσοκαταστολή σε νορμογλυκαιμικά άτομα, εφόσον δεν έχει διευκρινισθεί ακόμη απόλυτα η παθογένεια της νόσου και ιδιαίτερα της προδιαβητικής περιόδου.

Έτσι, οι περισσότερες ομάδες χρησιμοποιούν ανοσοκατασταλτικά μόλις εμφανισθεί η νόσος, με σκοπό να παρεμποδίσουν την τελική φάση καταστροφής των β-κυττάρων, να επιμηκύνουν όσο γίνεται περισσότερο την περίοδο ύφεσης και να δώσουν - ενδεχομένως - την δυνατότητα αναγέννησης στον παγκρεατικό ιστό<sup>25</sup>. Οι βασικοί κανόνες που πρέπει να ακολουθούνται σε τέτοιου είδους μελέτες έχουν ήδη προσδιορισθεί

από την διεθνή ομάδα ανοσοθεραπείας του διαβήτη (International Diabetes Immunotherapy Group-I.D.I.G.). Βασικός κανόνας, σύμφωνα με την I.D.I.G είναι να μην επαναλαμβάνεται πρωτόκολλο που ήδη αποδείχθηκε αναποτελεσματικό από άλλη ερευνητική ομάδα<sup>29</sup>. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι ετών έχουν προταθεί διάφορα πρωτόκολλα ανοσοθεραπείας-ανοσοπροφύλαξης (Πίν. 2), στις περισσότερες όμως μελέτες οι αριθμοί των περιστατικών είναι μικροί, χωρίς παράλληλες ομάδες ελέγχου και με αμφισβητήσιμα κριτήρια επιλογής.

Χρησιμοποιώντας ανοσορυθμιστικούς παράγοντες, τα θετικότερα αποτελέσματα αναφέρθηκαν με την ciamechon, η οποία φαίνεται πως διεγείρει τη δραστηριότητα των Τ-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων, καθώς και με την νικοτιναμίδη, η οποία σύμφωνα με πολλές ενδείξεις μειώνει την κυτταροτοξική δράση εναντίον των κυττάρων-στόχων. Ιδιαίτερα η νικοτιναμίδη, φάρμακο χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρθηκε ότι ενδέχεται να προκαλεί πλήρη ύφεση<sup>30</sup>.

Η κλινική εμπειρία από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών αναφέρεται κυρίως στη χορήγηση κυκλοσπορίνης: 7,5 mg/χβσ/ημ αναφέρθηκε πως έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΔ-I πρόσφατης εμφάνισης: 9 μήνες μετά την έναρξη της ανοσοκαταστολής το 25% των ασθενών εμφάνισαν πλήρη ύφεση της νόσου<sup>25</sup> αποτελέσματα για τα οποία όμως, δεν υπήρξε καθολική αποδοχή<sup>26</sup>. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης ωστόσο, θεωρείται βέβαιο ότι καταστέλλει τη δημιουργία

ετερόλογων αντινισουλινικών αντισωμάτων αλλά και αυτοαντισωμάτων<sup>17</sup>.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοκατασταλτικών όμως, πολύ συχνές λόγω της υψηλής δοσολογίας που απαιτείται, οι συχνές υποτροπές της νόσου με την διακοπή της αγωγής αλλά και η αβεβαιότητα για το διάστημα που πρέπει αυτή να χορηγείται, έστρεψαν τελευταία την πειραματική έρευνα σε νεώτερες μεθόδους ανοσοθεραπείας: μελέτες σε θηλυκά NOD (nonobese diabetic) ποντίκια έδειξαν πρόσφατα ότι η εξωσωματική έκθεση λεμφοκυττάρων σε κυκλοσπορίνη και ιντερλευκίνη-2 επί 72 ώρες και η επαναχορήγησή τους στα ίδια ζώα, εμπόδισε την εμφάνιση της νόσου<sup>28</sup>.

Αν τα ευρήματα αυτά επιβεβαιωθούν, τότε η εφαρμογή τους στον άνθρωπο - σε επιλεγμένα άτομα από ομάδες υψηλού κινδύνου - ενδέχεται να συντελέσει σε μεγάλο βαθμό στην πρόληψη του ΣΔ-I.

## Summary

**Daniilidis M. Autoimmunity and type I diabetes mellitus (IDDM). *Hell Diabetol Chron* 1989; 1: 15-22.**

It is almost certain that Type I diabetes is the consequence of an autoimmune process leading to the destruction of pancreatic islet's β-cells.

In recent years, the application of new immunological techniques and the study of some experimental models, lead to the description of an initial, relatively clear, immunopathogenic profile of the disease, where autoimmunity plays an important role.

On the other hand, clinical experience of the prediabetic period is limited in humans. Functional defects and quantitative alterations of CD8<sup>+</sup> T-cells, activated T-cells and natural killer cells have been described and seems to play an important role in the pathogenesis of Type I diabetes.

Functional studies of the «organ-specific T-suppressor» lymphocyte, the self-antigen presentation process and the Islet antigen-specific T-suppressing clones, may offer new informations and new perspectives on the immunoprophylaxis and immunotherapy of Type I diabetes mellitus.

**Πίνακας 2.** Πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής, ανοσοθεραπείας και ανοσοπροφύλαξης που έχουν προταθεί την τελευταία πενταετία

- 
- Πλασμαφαίρεση
  - Ιντερφερόνη
  - Αζαθειοπρίνη
  - Χορήγηση γ-σφαιρινών
  - Κυκλοσπορίνη
  - Πρεδνιζολόνη
  - Μετάγγιδες λεμφοκυττάρων
  - Αντι-Ia Μονοκλωνικά αντισώματα
  - Ινδομεθακίνη + πρεδνιζολόνη ή Θεοφυλλίνη
  - Methysoprinol
  - Θυμικές ορμόνες + αζαθειοπρίνη
  - Νικοτιναμίδη
  - Ciamechon
  - Στρεπτοκοκκικό παρασκεύασμα OK-432
-

**Κλώνος κυττάρων:** ομάδα κυττάρων που προήλθε από ένα και το αυτό προγονικό κύτταρο.

**Φυσικά κυτταροκτόνα:** Κυτταροτοξικά κύτταρα τα οποία ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την κυτταροτοξικότητα χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση (Natural Killers - NK).

**CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> κλπ:** υποδηλώνονται τα αντιγόνα διαφοροποίησης στην επιφάνεια των κυττάρων (CD = Clone Differentiation).

**Ιντερλευκίνη-2 (IL-2):** ουσία (λεμφοκίνη) η οποία παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και προάγει τον πολλαπλασιασμό T-κυτταρικών σειρών σε καλλιέργειες (πρώην "T-cell growth factor" - TCGF).

**Ιδιότυπος:** μοναδικός αντιγονικός καθοριστής ομογενούς αντισώματος ή μυελωματικής πρωτεΐνης, ο οποίος εδράζεται στη μεταβλητή περιοχή και εκφράζει την αντιγονικότητα του σημείου σύνδεσης του αντιγόνου.

#### Πρόσθετοι όροι

Κυτταρική ανοσία  
Χυμική ανοσία  
Αντιησιδιακά αντισώματα  
Ανοσοθεραπεία  
Ανοσοπροφύλαξη

#### Key words

Cellular immunity  
Humoral immunity  
Anti-islet cell antibodies  
Immunotherapy  
Immunoprophylaxis

---