

Αναζήτηση ατόμων με προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με προσδιορισμό ειδικών αυτοαντισωμάτων

Φ. Σουγιουλτζόγλου¹

A. Falorni²

Γ. Κάσση²

Ο. Λεκίδου³

Τ. Διδάγγελος¹

Δ. Καραμήτσος¹

Μ. Παπαδημητρίου¹

Περίληψη

Η ανίχνευση των επιρρεπών ατόμων στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί ήδη διενεργούνται ερευνητικές μελέτες με σκοπό την πρόληψη της νόσου. Ως δείκτες πρόβλεψης χρησιμοποιούνται ο HLA γονότυπος, τα αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων (αντιησιδιακά-ICA, αντιινσουλινικά-IAA, έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος-GAD65Ab, έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης-IA-2Ab) και η μείωση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας φόρτισης με γλυκόζη. Μία ομάδα ατόμων που παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό είναι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. **Σκοπός:** Η ανίχνευση επιρρεπών ατόμων στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού διαβητικών ασθενών τύπου 1, με τη χρήση συνδυασμού αυτοαντισωμάτων (GAD65Ab, IA-2Ab και IAA) και η παρακολούθηση της κλινικής τους πορείας. Η μελέτη αφορά κατοίκους της Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας, όπου ο επιπολασμός της νόσου είναι σχετικά χαμηλός. **Εξετασθέντα άτομα - Μέθοδοι:** Εξετάστηκαν 464 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου 1, ηλικίας 4-46 ετών, κάτοικοι Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας. Ο προσδιορισμός των GAD65Ab και IA-2Ab γινόταν ταυτόχρονα με RIA μέθοδο. Ο προσδιορισμός των IAA έγινε με ανταγωνιστική RIA. Τα άτομα με τουλάχιστον ένα αντιησιδιακό αυτοαντίσωμα θετικό εξετάζονταν για τα GAD65Ab, IA-2Ab και IAA για δεύτερη φορά μετά από 6 μήνες και υποβάλλονταν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα. **Αποτελέσματα:** Συνολικά 42 άτομα (ποσοστό 9,05%) των εξετασθέντων συγγενών είχε αναπτύξει τουλάχιστον ένα αυτοαντίσωμα από τα GAD65Ab, IA-2Ab και IAA. Από αυτούς οι 5 (περίπου το 12%) ανέπτυξαν είτε κλινικό διαβήτη είτε παθολογική ανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, η οποία διήρκεσε 28 ± 11 μήνες κατά μέσο όρο. Όλοι ήταν ενήλικες. Κανένα από τα άτομα με αρνητικά αυτοαντισώματα δεν παρουσίασε κλινικά έκδηλο διαβήτη στο ίδιο διάστημα. Οι 22 από τους εξετασθέντες (ποσοστό 4,74%) είχαν δύο ή τρία θετικά αυτοαντισώματα. Μόνο ένα θετικό από τα προσδιορισθέντα αυτοαντισώματα είχαν 20 συγγενείς διαβητικών (ποσοστό 4,31%). **Συμπεράσματα:** Στον πληθυσμό της Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας σημαντικό ποσοστό συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζει αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων. Ο προσδιορισμός των GAD65Ab, IA-2Ab και IAA προσφέ-

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

² Dipartimento Di Medicina Interna, Università di Perugia

³ Γ' Παιδιατρική Κλινική του Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

ρεται ως μέθοδος ανίχνευσης των ατόμων με προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Εισαγωγή

Η ανίχνευση επιρρεπών ατόμων στην ανάπτυξη ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον γιατί ήδη διενεργούνται ερευνητικές μελέτες με σκοπό την πρόληψη της νόσου. Ως δείκτες πρόβλεψης χρησιμοποιούνται τα HLA αντιγόνα, τα αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων των β-κυττάρων (αντιησιδιακά-ICA, αντινσουλιδικά-IAA, έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος-GAD65Ab, έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης-IA-2Ab) καθώς και μεταβολικοί δείκτες (η μείωση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας φόρτισης με γλυκόζη). Τα HLA αντιγόνα μπορούν να ανιχνεύσουν άτομα υψηλού και χαμηλού κινδύνου, αλλά απαιτείται και η συμβολή εξωγενών παραγόντων για την ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 1. Οι μεταβολικοί δείκτες ανιχνεύουν τα επιρρεπή άτομα όταν ήδη έχει επέλθει οριστική απώλεια μιας σημαντικής μάζας β-κυττάρων. Οι μέθοδοι προσδιορισμού των ICA είναι πολύπλοκες και η τυποποίησή τους παρουσιάζει δυσκολίες. Από την άλλη μεριά, η αξία του συνδυασμού των GAD65Ab, IA-2Ab και IAA για την πρόβλεψη μελλοντικής εκδήλωσης ΣΔ τύπου 1 έχει αποδειχθεί με πολλές μελέτες¹⁻³.

Μία ομάδα ατόμων που παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό είναι οι συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1⁴. Στην παρούσα μελέτη ο συνδυασμός των GAD65Ab, IA-2Ab και IAA χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη του διαβήτη τύπου 1 σε συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1 στη Βόρεια και Κεντρική Ελλάδα, μία περιοχή με χαμηλό επιπολασμό της νόσου⁵. Για πρώτη φορά παρουσιάζεται μία ομάδα ατόμων από τον πληθυσμό της Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας υποψήφια να λάβει κάποια αγωγή για την πρόληψη της κλινικής εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1.

Εξετασθέντα άτομα – Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 464 άτομα, ηλικίας 4-46 ετών, που ήταν συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1, δηλαδή γονείς, αδέρφια και τέκνα. Οι διαβητικοί ασθενείς είναι κάτοικοι νομών της Μακεδονίας, Θράκης και Θεσσαλίας.

Στην περίπτωση που έστω και ένα αντίσωμα ήταν θετικό γινόταν επανάληψη του προσδιορι-

σμού όλων των αντισωμάτων μετά 6 μήνες καθώς και δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα.

Προσδιορισμός GAD65Ab και IA-2Ab: Ο προσδιορισμός των GAD65Ab και IA-2Ab έγινε με ραδιοανοσοανάλυση με τη μέθοδο που περιέγραψε ο Falorni και συνεργάτες⁶ με χρήση συστήματος in vitro σύγχρονης μεταγραφής και μετάφρασης του ανθρώπειου ανασυνδυασμένου GAD65 ή IA-2.

Προσδιορισμός των IAA: Ο προσδιορισμός των IAA έγινε με ανταγωνιστική δεσμευτική ραδιοανοσοανάλυση -competitive radioimmunoassay (RIA)⁷.

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ): Χορηγήθηκαν 75 γραμμάρια γλυκόζης στους ενήλικες ή 1,75 γραμμάρια ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος στα παιδιά και τους εφήβους με βάρος σώματος μικρότερο των 42 κιλών. Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη θεωρήθηκε ότι παρουσιάζουν τα άτομα με γλυκόζη στο πλάσμα <200 και ≥140 mg/dl στα 120'.

Αποτελέσματα

Από τους 464 συγγενείς που μελετήθηκαν, 89 (ποσοστό 19,2%) είχαν ηλικία μέχρι 12 ετών (παιδιά), 104 (22,4%) είχαν ηλικία 12-18 ετών (εφηβοί) και 271 (58,4%) ήταν μεγαλύτεροι από 18 ετών (ενήλικοι). Οι γυναίκες ήταν περισσότερες από τους άνδρες, 272 έναντι 192. Η μέση ηλικία των εξετασθέντων ήταν 23,35±11,84 έτη.

Οι συγγενείς αυτοί ήταν μέλη 299 διαφορετικών οικογενειών. Γονείς διαβητικών παιδιών ήταν 111, τέκνα διαβητικών γονέων 154, αδέρφια 199, από τα οποία οι 2 δίδυμα αδέρφια μονοωογενή. Τα άτομα αυτά ήταν κάτοικοι Μακεδονίας, Θεσσαλίας και Θράκης. Οι εξετασθέντες συγγενείς βρίσκονται σε παρακολούθηση για 28,44±11,78 μήνες κατά μέσο όρο.

Κατά τον πρώτο έλεγχο ανευρέθησαν 35 (7,54%) άτομα με θετικά GAD65Ab, 9 (1,93%) με θετικά IA-2Ab και 21 (4,52%) με θετικά IAA.

Τα άτομα που είχαν έστω και μία εξέταση (από τα GAD65Ab, IA-2Ab, IAA) θετική, υποβλήθηκαν σε δεύτερη αιμοληψία μετά από 187,5±37,3 ημέρες κατά μέσο όρο. Στον ίδιο χρόνο, με σκοπό να ανιχνευθούν τα διαβητικά άτομα, έγινε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα σε όσους δέχτηκαν. Συνολικά 30 άτομα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

Με τη δεύτερη εξέταση βρέθηκαν 2 άτομα (με θετικά μόνο GAD65Ab στον πρώτο έλεγχο) που

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά συγγενών που ανέπτυξαν κλινικό ΣΔ τύπου 1.

Φύλο	Θήλυ	Θήλυ	Άρρεν
Συγγενική σχέση με τον ασθενή	Αδελφή	Τέκνο	Γονέας
Ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ τύπου 1	35	21	37
GAD65Ab	(+)	(+)	(+)
IA-2Ab	(+)	(-)	(+)
IAA	(-)	(+)	(+)
Χρόνος διάγνωσης	Κλινική εκδήλωση 40 μέρες μετά την αρχική αιμοληψία	ΔΑΓ παθολογική 65 μέρες μετά την αρχική αιμοληψία. Κλινική εκδήλωση περίπου 2 μήνες μετά τη ΔΑΓ	ΔΑΓ παθολογική 256 μέρες μετά την αρχική αιμοληψία. Κλινική εκδήλωση 4 μήνες μετά τη ΔΑΓ

στο μεταξύ ανέπτυξαν και IA-2Ab καθώς και ένα άτομο που είχε μόνο IAA και ανέπτυξε και GAD 65Ab. Συνολικά δηλαδή θετικά GAD65Ab είχαν 36 (7,75%) συγγενείς, θετικά IA-2Ab 11 (2,37%) και θετικά IAA 21 (4,52%).

Μετά και τον δεύτερο προσδιορισμό 20 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1 (ποσοστό 4,31%) είχαν μόνο ένα από τα προσδιορισθέντα αυτοαντισώματα θετικό. Μόνο τα GAD 65Ab ανιχνεύθηκαν σε 13 (2,80%) συγγενείς, μόνο τα IA-2Ab σε 5 (1,07%) και μόνο τα IAA σε 2 (0,43%).

Δύο αυτοαντισώματα θετικά είχαν 19 συγγενείς α' βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1 (οι 16 το συνδυασμό GAD65Ab και IAA και οι 3 το συνδυασμό GAD65Ab και IA-2Ab), ενώ τρία αυτοαντισώματα θετικά είχαν 3.

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης κλινικό ΣΔ τύπου 1 ανέπτυξαν 3 άτομα. Τα χαρακτηριστικά τους αναφέρονται στον πίνακα 1.

Ένα άτομο, ηλικίας 19 ετών, αδελφός διαβητικού, που παρουσίασε και τα τρία αυτοαντισώματα θετικά (GAD65Ab, IA-2, IAA) και στους δύο προσδιορισμούς παρουσίασε παθολογική ανοχή στη γλυκόζη στην από του στόματος δοκιμασία 174 μέρες μετά τον πρώτο προσδιορισμό. Εννέα μήνες μετά παρέμεινε χωρίς κλινικά συμπτώματα.

Ένας άντρας, ηλικίας 39 ετών, που παρουσίασε μόνο GAD65Ab θετικά και στους δύο προσδιορισμούς, 259 μέρες μετά το αρχικό τεστ είχε παθολογική ανοχή στη γλυκόζη στην από του στόματος δοκιμασία. Τρεις μήνες μετά παρέμεινε χωρίς κλινικά συμπτώματα.

Συζήτηση

Η ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1 αποτελεί το κρίσιμο βήμα για την επιλογή των ατόμων, τα οποία θα ωφεληθούν από τις καινούργιες μεθόδους πρόληψης της νόσου που θα προκύψουν. Πάντως αν και εφαρμόζονται αρκετά ερευνητικά πρωτόκολλα πρόληψης του ΣΔ τύπου 1, δεν έχει ακόμα βρεθεί κάποια αποτελεσματική μέθοδος πρόληψης της νόσου. Γι' αυτό, προς το παρόν η κύρια ένδειξη για να γίνει ο έλεγχος των αυτοαντισωμάτων είναι η συμμετοχή στα ερευνητικά προγράμματα πρόληψης ή στις προοπτικές μελέτες της παθογένεσης του αυτοάνοσου διαβήτη, σύμφωνα με τις οδηγίες-συστάσεις της Immunology of Diabetes Society (IDS)⁸.

Ο προσδιορισμός των GAD65Ab μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ενήλικες ασθενείς με αρχική κλινική διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη της νόσου παρουσιάζουν δευτερογενή αστοχία των υπογλυκαιμικών δισκίων και χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη. Συμπεραίνεται ότι οι ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα εμφανίζουν LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult, βραδείας εισβολής αυτοάνοσο διαβήτη των ενηλίκων)⁹.

Μελετάται επίσης η χρησιμότητα του συνδυασμού των αυτοαντισωμάτων στις γυναίκες με διαβήτη κύησης, ιδίως όταν απαιτείται ινσουλινοθεραπεία για την αντιμετώπισή του¹⁰.

Η μέθοδος για τον προσδιορισμό των GAD 65Ab και IA-2Ab που χρησιμοποιήθηκε είναι κα-

τάλληλη για δοκιμασία ανίχνευσης (screening test). Με τη χρήση φίλτρων πολλαπλών κελιών (filtration plates) είναι δυνατόν να προσδιορισθούν συγχρόνως τα GAD65Ab και IA-2Ab μεγάλου αριθμού δειγμάτων από ένα χειριστή σε μικρό χρονικό διάστημα (τουλάχιστον 400 δείγματα την εβδομάδα). Επίσης απαιτείται μικρή ποσότητα ορού για κάθε προσδιορισμό.

Ο προσδιορισμός των IAA έγινε με ανταγωνιστική δεσμευτική ραδιοανοσοανάλυση (competitive RIA), που θεωρείται η πιο αξιόπιστη μέθοδος, αλλά έχει τα μειονεκτήματα της μακράς περιόδου επώασης (7 μέρες) και της ανάγκης σχετικά μεγάλης ποσότητας ορού (600 μl). Αυτά τα μειονεκτήματα δεν επιτρέπουν προς το παρόν να γίνει ο προσδιορισμός των IAA συγχρόνως με τον προσδιορισμό των GAD65Ab και των IA-2Ab σε σύστημα πολλαπλών κελιών.

Στην παρούσα μελέτη, συνολικά 42 άτομα, δηλαδή ποσοστό 9,05% των εξετασθέντων συγγενών, είχε αναπτύξει κάποιο αυτοαντίσωμα από αυτά που αναζητήθηκαν. Από αυτούς οι 5 (περίπου το 12%) ανέπτυξαν είτε κλινικό διαβήτη είτε παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Όλοι ήταν ενήλικες, αν και ο ΣΔ τύπου 1 πρωτοεμφανίζεται σε μικρότερες ηλικίες. Οι υπόλοιποι παραμένουν σε παρακολούθηση. Κανένα από τα άτομα με αρνητικά αυτοαντισώματα δεν παρουσίασε κλινικά έκδηλο διαβήτη στο ίδιο διάστημα.

Η παρουσία ενός μόνο αντισώματος δεν αποκλείει την εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη, όπως αποδείχθηκε με την περίπτωση του συγγενούς που είχε μόνο GAD65Ab θετικά και παρουσίασε παθολογική ΔΑΓ.

Στον δεύτερο έλεγχο, που έγινε μετά από 6 μήνες περίπου, 3 άτομα βρέθηκαν θετικά σε αντίσωμα στο οποίο ήταν αρνητικά στον πρώτο προσδιορισμό, ένα για τα GAD65Ab και δύο για τα IA-2Ab. Φαίνεται ότι η αυτοάνοση διεργασία είναι σταδιακή και εξελίσσεται αργά. Έτσι, ο έλεγχος που κάνουμε μία δεδομένη χρονική στιγμή αποτελεί απλώς ένα στιγμιότυπο αυτής της διεργασίας, δεδομένου ότι τα αυτοαντισώματα έναντι των νησιδιακών αντιγόνων δεν εμφανίζονται πάντα συγχρόνως, όπως έδειξαν και οι Yu και Rewers¹¹. Οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν ότι τα GAD65Ab ή τα IAA εμφανίζονται πρώτα (ανάλογα και με την ηλικία του ατόμου) και επομένως οι προσδιορισμοί πρέπει να επαναλαμβάνονται σε τακτικά διαστήματα (3-6 μήνες προτείνουν οι συγγραφείς) σε

συγγενείς με τουλάχιστον ένα αυτοαντίσωμα θετικό. Από την άλλη μεριά, οι Ziegler και συνεργάτες αναφέρουν ότι σε ορισμένες περιπτώσεις τα αντισώματα εξαφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης¹². Η εξαφάνιση των αντισωμάτων δεν σημαίνει οπωσδήποτε ότι σταμάτησε η διεργασία καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος. Πάντως στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε παροδική εμφάνιση αυτοαντισωμάτων.

Ο μικρός χρόνος παρακολούθησης δεν επιτρέπει εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των αυτοαντισωμάτων. Για να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα, όσον αφορά την προγνωστική αξία των προσδιορισμών αυτών, απαιτείται τουλάχιστον δεκαετής παρακολούθηση των εξετασθέντων. Είναι πάντως πρόθεσή μας να συνεχίσουμε την παρακολούθηση των συγγενών αυτών.

Για τους δύο άντρες 19 και 39 ετών που παρουσίασαν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη αναμένεται ότι θα αναπτύξουν κλινικό διαβήτη στο μέλλον. Η ηλικία τους και το γεγονός ότι παρέμειναν ασυμπτωματικοί για κάποιους μήνες πιθανώς να υποδηλώνει ότι θα αναπτύξουν νόσο τύπου LADA.

Summary

Sougioultzoglou F, Falorni A, Kassi G, Lekidou O, Diddagelos T, Karamitsos D, Papadimitriou M. Identification of susceptible individuals to type 1 Diabetes mellitus with using determination of specific autoantibodies. Hellen Diabetol Chron 2002; 2: 148 - 152.

The prediction of type 1 diabetes mellitus is a very interesting field of research because there are several intervention trials in process for the prevention of the disease. Markers used for the prediction of type 1 diabetes are the HLA genotype, the autoantibodies against antigens of β-cells (ICA, GAD65Ab, IAA, IA-2Ab) and the lack of first phase insulin response in intravenous glucose tolerance test. The first degree relatives of type 1 diabetic patients are at increased risk of type 1 diabetes compared to general population. **Aim.** The identification of susceptible individuals to type 1 diabetes among the first degree relatives of patients with the disease using combination of autoantibodies (GAD65Ab, IA-2Ab and IAA) and their follow up. This study is concerning relatives of type 1 diabetic patients, who are inhabitants of Northern and Central Greece. **Subjects-Methods.** We examined 464 first degree relatives of patients with type 1 diabetes, aged 4-46 years, residents of Northern and Central Greece. GAD65Ab and IA-2Ab were determined simultaneously by RIA immunoprecipitation. IAA were measured by competitive RIA. The relatives

with at least one antibody positive were retested for GAD65Ab, IA-2Ab and IAA after 6 months and had a glucose tolerance test per os. **Results.** Forty two relatives (9,05%) were positive at least to one of the antibodies measured (GAD65Ab, IA-2, IAA). Five of them (12%) developed diabetes or glucose intolerance during the follow-up period, which lasted 28+11 months. All of them were adults. None of the antibody negative relatives developed clinical symptoms of diabetes during follow-up. Twenty two of the relatives (4,74%) were positive to two or three antibodies. Positive to only one antibody were 20 relatives (4,31%). **Conclusions.** Among the residents of Northern and Central Greece there is a significant incidence of first degree relatives with type 1 diabetes, which are positive to autoantibodies against antigens of β -cells. The detection of GAD65Ab, IA-2Ab and IAA is recommended for the prediction of type 1 diabetes mellitus.

Βιβλιογραφία

1. Maclaren N, Lan M, Coutant R, Schatz D et al. Only multiple autoantibodies to Islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2 β predict immune-mediated (type 1) diabetes in relatives. *Journ Autoimmun* 1999; 12: 279-287.
2. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson R, Chase P, Eisenbarth G. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA 512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926-993.
3. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams A, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population. *Diabetes* 1997; 46: 1701-1710.
4. Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Ιατρικές εκδόσεις Σωκλής. Θεσσαλονίκη 2000: 35.
5. Green A, Patterson C.C. on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; Suppl 3: B3-B8.
6. Falorni A, Ortqvist E, Persson B, Lernmark A. Radioimmunoassays for glutamic acid decarboxylase (GAD65) and GAD65 autoantibodies using 35S or 3H recombinant human ligands. *Journal of Immunological Methods* 1995; 185: 89-99.
7. Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS. Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38 (10): 1320-1325.
8. Bingley PJ, Bonifacio E, Ziegler AG, Schatz DA, Atkinson MA, Eisenbarth GS. Proposed guidelines on screening for risk of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Feb; 24(2): 398.
9. Gambelungho G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F, Brunetti P, Sanjeevi CB, Falorni A. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52(5): 565-573.
10. Mitchell ML, Hermos RJ, Larson CA, Palomaki GE, Haddow JE. Prevalence of GAD autoantibodies in women with gestational diabetes: a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1705-1706
11. Yu L, Rewers M, Gianani R, Kawasaki E, Zhang Y, Verge C, Chase P, Klingensmith G, Erlich H, Norris J, Eisenbarth GS. Antiislet autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Dec; 81(12): 4264-4267.
12. Christie M, Roll U, Payton M, Hatfield E, Ziegler A. Validity of screening for individuals at risk for type 1 diabetes by combined analysis of antibodies to recombinant proteins. *Diabetes Care* 1997; 20 (6): 965-970.

Λέξεις κλειδιά:

Τύπου 1 ΣΔ
Αυτοαντισώματα
Συγγενείς

Key words:

Type 1 DM
Autoantibodies
Relatives