

Małgorzata Szelachowska, Barbara Szepietowska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku

Zaburzenia immunologiczne w cukrzycy

Immunological disturbances in diabetes

STRESZCZENIE

Zaburzenia immunologiczne w cukrzycy są czynnikami patogenetycznymi rozwoju zarówno typu 1, jak i typu 2 tej choroby. W cukrzycy typu 1 zaburzenia te dotyczą głównie procesu autoimmunologicznego, w którym, na podłożu czynników środowiskowych i genetycznych, limfocyty T doprowadzają do selektywnego uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych. Zaburzenia w tym typie cukrzycy obejmują wskaźniki humoralne — przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych oraz wskaźniki komórkowe, głównie cytokiny produkowane przez limfocyty i makrofagi. Szczególnie istotne z punktu widzenia klinicznej przydatności są humoralne wskaźniki immunologiczne, ponieważ umożliwiają ocenę ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 1 u krewnych I° osób chorych na cukrzycę oraz ułatwiają prawidłową klasyfikację cukrzycy (typ 2 — LADA). Są one także wskaźnikami obniżonej zdolności wydzielania insuliny przez komórki β , a ponadto umożliwiają przewidywanie czasu włączenia insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2. W powstawaniu cukrzycy typu 2 istotne znaczenie mają zaburzenia sekrecji insuliny i tkankowa odporność na jej działanie. W tym typie cukrzycy zaburzenia immunologiczne są mniej swoiste i mają głównie charakter przewlekłego procesu zapalnego. Uważa się, że zarówno funkcja sekrecyjna komórek β , jak i insulinooporność wiążą się z obecnością w surowicy krwi cytokin zapalnych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, zaburzenia immunologiczne, cukrzyca typu 2, późno ujawniająca się u osób dorosłych cukrzyca typu 1

ABSTRACT

Immunological disturbances in diabetes are important pathophysiological factors in development of diabetes type 1 as well as diabetes type 2. In diabetes type 1 immunological disturbances concern mainly autoimmune process. On the genetic background and environmental factors lymphocytes T lead to selective β cells destruction. These autoimmune abnormalities could be dividing on humoral — antibodies against β cells antigen and cellular, mainly cytokines produce by lymphocytes and macrophages. Particularly important in the clinical point of view are humoral immune markers. There can be use for evaluation of the risk to developing diabetes type 1, identification of patients with latent autoimmune diabetes in adults. Furthermore there are markers of β cell secretion capacity and could be apply for prediction use of insulin in group of patients with diabetes type 2. It is well established that insulin resistance and impaired insulin secretion are central to the pathogenesis of type 2 diabetes. In this type of diabetes immunological disturbances are not so particular and are mainly connected with chronic inflammation. It is well known, that insulin resistance as well as secretory function of β cells correlates with presence of inflammatory cytokines.

Key words: diabetes type 1, immunological disturbances, diabetes type 2, latent autoimmune diabetes in adults

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Małgorzata Szelachowska
Klinika Endokrynologii Akademii Medycznej
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel. (0 85) 746 86 07, 746 82 39; faks (0 85) 744 76 11
e-mail: mszelachowska@poczta.onet.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 6, 355-363
Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 28.10.2004 Przyjęto do druku: 29.11.2004

Klasyfikacja cukrzycy

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, charakteryzującą się przewlekłą hiperglikemią. Jest to grupa schorzeń niejednorodnych, której klasyfikacja jest od wielu lat szeroko dyskutowana. W 1980 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) podała pierwszą rozpowszechnioną klasyfikację, wyróżniając dwa typy cukrzycy: typ 1 (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) i typ 2 (NIDDM, *non-insulin-dependent diabetes mellitus*). Podział nastąpił ze względu na konieczność zastosowania insuliny w krótkim czasie od wystąpienia objawów klinicznych choroby [1]. Ostatnia, najnowsza klasyfikacja *American Diabetes Association* (ADA) z 1997 roku, zaakceptowana przez *European Diabetes Policy Group* (EDPG) na przełomie lat 1998/1999, jest trzecią próbą właściwej klasyfikacji cukrzycy w ciągu ostatnich 30 lat. Opierając się głównie na czynnikach patofizjologicznych, nadal rozróżnia ona 2 podstawowe typy cukrzycy, a także inne jej swoiste odmiany i cukrzycę ciężarnych [2]. W celu określenia typu cukrzycy, wstępnie rozpoznawanej jako typ 2 z dodatnim mianem przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom wysp trzustkowych, Zimmet i wsp. [3] zaproponowali termin późno ujawniającej się cukrzycy typu 1 u osób dorosłych (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*). Ten rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej rzadko dotychczas rozpoznawano.

Patogeneza cukrzycy typu 1

Obecna koncepcja powstawania chorób autoimmunologicznych zakłada istnienie interakcji między poligenową predyspozycją genetyczną a czynnikami środowiskowymi. Efektem ich wzajemnego oddziaływania jest ujawnienie się ogólnej skłonności układu immunologicznego do autoagresji, selekcji specyficznych autoantygenów oraz ich prezentacji w tkankach, będących bezpośrednim celem autoagresji [4]. Kilka swoistych antygenów może powodować aktywację układu immunologicznego i destrukcję komórek β . Są to między innymi: insulina, dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD, *glutamine acid decarboxylase*) i fosfataza tyrozyny białkowej. Istotne czynniki środowiskowe, o udowodnionym znaczeniu w powstawaniu cukrzycy typu 1, to wirusy, na przykład: *Coxsackie B*, cytomegalowirus, czynniki pokarmowe (białko mleka krowiego) oraz niektóre toksyny. W piśmiennictwie pojawiła się ostatnio „hipoteza higieniczna”, według której wzrost częstości cukrzycy typu 1 może się wiązać z mniejszym nasileniem infekcji pasożytniczych w populacji dzieci z krajów wysoko rozwiniętych [5].

Cukrzyca typu 1 należy do grupy narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych, w której limfocyty T i makrofagi doprowadzają do uszkodzenia komórek β . W 1987 roku Nerup i wsp. [6] zaproponowali model kopenhaski, obecnie najbardziej akceptowany, według którego główną rolę w inicjacji procesu autoimmunologicznego odgrywają makrofagi jako komórki prezentujące antygen, aktywujące komórki jednojądrzaste. Na początkowym etapie komórki te gromadzą się wokół wysp trzustkowych — okres ten w piśmiennictwie nazywa się *pre-insulitis*. Etap następny polega natomiast na wniesieniu ich do wnętrza wysp (*insulitis*), co powoduje destrukcję komórek β .

Zaburzenia immunologiczne w cukrzycy typu 1

Zaburzenia immunologiczne u chorych na cukrzycę typu 1 dotyczą procesu autoimmunologicznego prowadzącego do uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych u osób genetycznie predysponowanych [7]. Proces ten może doprowadzić do uszkodzenia komórek β , a w konsekwencji — do ujawnienia się klinicznych objawów choroby w każdym okresie życia. Jego obecność identyfikuje się na podstawie zarówno humoralnych, jak i komórkowych parametrów autoimmunologicznych [8].

Wystąpienie jawnych objawów poprzedza faza przedkliniczna, podczas której dochodzi do stopniowego niszczenia komórek β [7]. Okres ten może trwać kilka miesięcy, a nawet lat, natomiast jego długość zależy między innymi od wieku, w którym wystąpiła cukrzyca — trwa tym dłużej, im w młodszym wieku ujawniła się choroba [9].

Parametry humoralne

Do parametrów odpowiedzi humoralnej należą przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych: przeciwciała przeciw wysp (ICA, *islet cels antibodies*), przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD, *anti-glutamic acid decarboxylase*), przeciwciała przeciw insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*) oraz przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozyny białkowej (anty-IA-2) [10–12]. Wszystkie mogą występować w przedklinicznym stadium cukrzycy typu 1, a także w nowo rozpoznanej chorobie [7]. Roli przeciwciał w patogenezie cukrzycy typu 1 dotychczas całkowicie nie wyjaśniono. Wiadomo jedynie, że są one wskaźnikami toczącego się już procesu autoimmunologicznego.

W 1963 roku obecność IAA po raz pierwszy wykazano u 34% nieleczonych chorych na cukrzycę typu 1 oraz u 4% osób zdrowych [13]. W 1974 roku

Bottazzo [14] zaobserwował obecność ICA u osób z zaburzeniami wielogruzołowymi i nowo rozpoznaną cukrzycą. Eisenbarth i wsp. [15] stwierdzili dodatkowo miano ICA u 0,2% zdrowej populacji, u 3,1% krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1 oraz u 54% osób z nowo rozpoznaną cukrzycą. Natomiast Palmer [16] zaobserwował obecność ICA u 3% osób zdrowych. Przeciwciała przeciwko GAD w cukrzycy typu 1 po raz pierwszy opisali Baekkeskov i wsp. w 1982 roku [17]. Ze względu na częste występowanie przeciwciał anti-GAD w momencie rozpoznania cukrzycy (30–80%) oraz w fazie przedklinicznej choroby (91%) uważa się je za istotny wskaźnik rozwoju cukrzycy typu 1 [18]. W zdrowej populacji przeciwciała anti-GAD występują u 2% osób [19], natomiast anti-IA2 — u 58% chorych na cukrzycę typu 1 i u 0,8% osób zdrowych [20]. Natomiast Bonifacio i wsp. [21] w swoich badaniach wykazali istnienie anti-IA2 u 54% chorych na cukrzycę typu 1 i u 48% osób w przedklinicznym okresie choroby.

Występowanie przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych u osób w wieku do 25. roku życia z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1

Przeciwciała przeciwwyspowe występują u 60–70% dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 [22]. Thai i Eisenbarth [23] stwierdzili je natomiast u 54% spośród dzieci w podobnej grupie badanej. Przeciwciała przeciwinulinowe są obecne u 40–50% dzieci chorych na cukrzycę typu 1, anti-GAD — u 30–80% [24], zaś anti-IA2 — u 32% [25].

Występowanie oraz wartość prognostyczna przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych u krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1

U krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1 w północno-wschodnim regionie Polski stwierdza się wysoką, w stosunku do wskaźników zapadalności na cukrzycę typu 1 na tym terenie, częstość immunologicznych wskaźników cukrzycy [26, 27]. W badaniach przeprowadzonych w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku wykazano obecność ICA > 20 j. JDF (*Juvenile Diabetes Foundation*) u 4,3%, a przeciwciał anti-GAD — u 30,7% krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1 [26].

Wykazanie obecności ICA u krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1 zapowiada pojawienie się choroby w ciągu 5 lat u 90% osób, u których występują te przeciwciała w wysokim mianie, a u 10%

— w ciągu roku [15]. Badania Tarna i wsp. [28] dowiodły wystąpienia cukrzycy typu 1 u 54% krewnych I° z wysokim mianem ICA w ciągu 8 lat. Współwystępowanie przeciwciał ma większe znaczenie w diagnostyce i istotnie skraca okres pojawienia się objawów klinicznych [29]. U 66,7% osób z dodatnim mianem ICA i przeciwciał anti-GAD obserwowano wystąpienie cukrzycy typu 1 podczas 3 lat obserwacji [30]. Natomiast u ponad 70% krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1 z obecnymi ICA i IAA cukrzyca ujawnia się w ciągu 5 lat; u 42% — tylko ze stwierdzanymi ICA, a u 17% — z obecnymi jedynie IAA [31].

Współwystępowanie przeciwciał okazało się dobrym wskaźnikiem prognostycznym wystąpienia objawów chorobowych w przyszłości. W populacji polskiej współwystępowanie ICA i przeciwciał anti-GAD zapowiada pojawienie się cukrzycy typu 1 u 80% krewnych I° [32], zaś obecność przeciwciał anti-GAD, szczególnie w zakresie umiarkowanych mian, nie zawsze wiązała się z wystąpieniem objawów klinicznych cukrzycy [33]. Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych, ze względu na rzadką obecność w populacji ogólnej, są niezbyt przydatne w przewidywaniu ujawnienia się objawów choroby w tej grupie osób [29].

Inne choroby autoimmunologiczne u chorych na cukrzycę typu 1

Choroby autoimmunologiczne często współistnieją ze sobą, dlatego wyodrębniono 2 podstawowe zespoły kliniczne: autoimmunologiczny zespół poliendokrynopatii [APS-I, *autoimmune polyglandular syndrome* (przewlekła kandydoza, niewydolność przytarczyc oraz choroba Addisona)] oraz APS-II, w której oprócz choroby Addisona są obecne autoimmunologiczne choroby tarczycy i cukrzyca typu 1 [34]. Uważa się, że współistnienie chorób autoimmunologicznych zależnych od nieprawidłowej funkcji limfocytów T jest defektem genetycznym, prawdopodobnie związanym z genem CTLA-4 [35].

U chorych na cukrzycę typu 1 częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się inne narządowo specyficzne przeciwciała, które uznaje się za wskaźniki chorób autoimmunologicznych. Szczególnie często obserwuje się obecność przeciwciał przeciwtruczycowych: przeciwtyreoglobulinowych (ATG, *anti-thyroglobulin antibodies*) i przeciwko peroksydazie (TPA, *thyroid peroxidase antibodies*). U wielu chorych na cukrzycę typu 1 stwierdza się cechy kliniczne, często dyskretnie wyrażone, choroby Hashimoto i Gravesa-Basedowa [36]. W populacji polskich dzieci chorych na cukrzycę typu 1 dodatkowo miano TPA i ATG stwierdza się u około 16% [37].

Innym klinicznym objawem autoimmunologicznej dysfunkcji układu immunologicznego jest częste występowanie choroby trzewnej u dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Częstość tej choroby, potwierdzona obecnością przeciwciał antygliadynowych, antyendomyśialnych i biopsją jelita cienkiego, wśród dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wynosi około 10% [38].

Ponadto, wśród chorych na cukrzycę typu 1 można stwierdzić obecność przeciwciał skierowanych przeciwko 21-hydroksylazie, które są wysoko specyficzne dla choroby Addisona. U pacjentów z cukrzycą typu 1 częstość tych przeciwciał szacuje się na około 0,6% [39].

Niezwykle ciekawy jest również fakt, że chorzy na cukrzycę typu LADA, podobnie jak osoby z cukrzycą typu 1, są znacznie bardziej podatni na choroby autoimmunologiczne. Dlatego u tych pacjentów można częściej stwierdzić obecność przeciwciał przeciwtarczycowych i przeciwnadnerczowych niż w populacji ogólnej [40]. U chorych na cukrzycę typu LADA często występują także przeciwciała charakterystyczne dla choroby trzewnej [41].

Parametry komórkowe

Cukrzyca typu 1 należy do grupy narządowo swoistych chorób autoimmunologicznych, w której limfocyty T i makrofagi doprowadzają do uszkodzenia komórek β . Uważa się, że cytokiny wydzielane przez subpopulację limfocytów Th1, takie jak: interferon γ (IFN- γ), interleukina 2 (IL-2), IL-18 oraz wydzielane przez makrofagi interleukiny: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, a także czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) powodują proces destrukcji komórek β . Natomiast cytokiny wydzielane przez subpopulację limfocytów Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13 działają ochronnie, hamując aktywność limfocytów Th1.

W wyniku działania czynników środowiskowych, takich jak: wirusy, toksyny, pokarm i czynniki zapalne, dochodzi do uszkodzenia komórek β wysp trzustkowych. Uwolniony materiał komórkowy jest wychwytywany, a następnie fagocytowany przez komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cell*): makrofagi, limfocyty B lub komórki dendrytyczne obecne w wyspach trzustki. Następnie, w połączeniu z cząsteczkami MHC (*major histocompatibility complex*) klasy II, antygen ten jest prezentowany na powierzchni komórek APC limfocytom T.

Prezentacja antygeny jest jednym z sygnałów dostarczonych przez interakcję między kompleksem MHC z antygenem a receptorem komórki T (TCR, *T-cell receptor*), natomiast drugi sygnał pochodzi od tak zwanych cząsteczek kostymulujących, do których

należą: cząsteczka CD28 oraz jej ligandy B7.1 i B7.2 oraz cząsteczka CTLA-4, wykazująca znaczną homologię do CD28, mimo że w przeciwieństwie do niej hamuje proces aktywacji. Uważa się również, że ekspresja powierzchniowego liganda B7 na komórkach β jest sygnałem dla limfocytów T do dalszej proliferacji i różnicowania efektorowych komórek T [42]. Według Creery'a i wsp. [43] IFN- γ , indukujący rozwój subpopulacji Th1, zwiększa ekspresję izoform B7.1 i B7.2. Rozpoznanie antygeny bez prawidłowej kostymulacji prowadzi do stanu anergii limfocytu.

Celem prezentacji antygeny limfocytom T jest aktywacja tych komórek do produkcji i sekrecji cytokin, poprzez indukcję transkrypcji genów tych cytokin [6]. Pobudzone limfocyty wydzielają między innymi IFN- γ , który na zasadzie sprzężenia zwrotnego stymuluje komórki prezentujące antygen do zwiększonej ekspresji cząsteczek MHC klasy II oraz wydzielania IL-1 i TNF- α . Aktywne makrofagi, poprzez IL-1 i TNF- α , doprowadzają do zniszczenia komórek β na drodze indukcji syntazy tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) i uruchomienia procesu apoptozy, który zależy od czynnika Fas. W wyspach trzustkowych uzyskanych drogą biopsji od pacjentów w fazie *prediabetes*, jak również od chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą, udowodniono ekspresję czynnika Fas na komórkach β , a jego liganda — na komórkach naciekających [44]. Wyspy Langerhansa mogą być także niszczone bezpośrednio przez aktywowane makrofagi cytotoksyczne, które wydzielają: enzymy proteolityczne, wolne rodniki tlenowe (O_2^- , OH), rodnik NO, dopełniacz oraz czynniki krzepnięcia [45].

W swoich badaniach Jakóbiśiak [46] stwierdził, że u myszy, szczurów i ludzi pomocnicze limfocyty (Th) dzielą się na 2 subpopulacje: Th1 i Th2. Oba podtypy limfocytów Th mają na swej powierzchni cząsteczki CD4 i rozpoznają antygen prezentowany w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy II. W pewnym stopniu upraszczając, można stwierdzić, że limfocyty Th1 działają pomocniczo w odpowiedzi typu komórkowego, między innymi poprzez IL-2, która stymuluje cytotoksyczność limfocytów i IFN- γ , aktywujący makrofagi. Natomiast limfocyty Th2 wpływają na odpowiedź humoralną poprzez IL-4 i IL-5, które są czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B [47]. Limfocyty Th1 produkują głównie IL-2 i IFN- γ , natomiast limfocyty Th2 wydzielają przede wszystkim: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. Jak wskazują badania z ostatnich lat, model Th1/Th2 regulacji immunologicznej może się wiązać z produkcją specyficznych cytokin. Wydzielany przez limfocyty Th1 interferon γ hamuje proliferację i czynność limfocytów Th2, natomiast IL-10, IL-4 oraz IL-13 uwalniane przez limfo-

cyty Th2 hamują produkcję cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th1. Interleukina 10, występując z IL-4, hamuje wspomaganą przez limfocyty Th1 odpowiedź typu komórkowego [48]. Potwierdzeniem odwrotnej zależności między układem Th1 a Th2 jest wysoka reaktywność komórek T w stosunku do GAD u osób z niskim mianem przeciwciał anti-GAD. Niska reaktywność występuje natomiast u osób z wysokim mianem anti-GAD [49].

Wydzielane przez makrofagi IL-12 i IFN- γ są ważnymi kostymulatorami i czynnikami różnicowania komórek Th1. Z kolei IL-4 jest czynnikiem wzrostu i różnicowania linii komórkowej Th2. Natomiast IL-10, pochodząca z makrofagów lub komórek Th2, potęguje efekt przeciwwzapalny, hamując sekrecję zarówno IL-12, jak i innych prozapalnych cytokin: IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α , poprzez wzrost produkcji antagonistów receptora IL-1, a także zmniejszanie generacji wolnych rodników tlenowych i azotowych w makrofagach [50]. Dodatkowo, IL-10 sprzyja bardziej komórkom Th2 w ich różnicowaniu i funkcjonowaniu niż komórkom Th1, hamując ekspresję cząsteczek MHC klasy II oraz cząsteczek kostymulujących B7 na makrofagach [51]. Najprawdopodobniej kombinacja IL-4 i IL-10 szczególnie efektywnie hamuje immunologiczny proces nadzorowany przez komórki Th1 *in vivo* [52].

W surowicy krwi u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą wykazano zarówno podwyższone [53], jak i obniżone [54] stężenia: IL-1 α , IL-2, IFN- γ i TNF- α . Rozbieżne wnioski dotyczą również zmian stężenia cytokin *in vitro* po stymulacji mononuklearnych komórek krwi obwodowej [55, 56].

Zaburzenia w sekrecji poszczególnych cytokin obserwowano już u osób w okresie *prediabetes*, a także u krewnych I° osób chorych na cukrzycę typu 1. Stwierdzono istotnie podwyższone stężenia IL-12 [57] oraz IL-2 [58], a obniżone: IL-4, IL-10 [59] i IL-13 [60] u osób populacji polskiej, u których ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 jest wysokie.

Występowanie przeciwciał przeciwko antygenom wysp trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 2

U około 20% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się jedno lub kilka przeciwciał przeciwko antygenom trzustkowym [61], natomiast przeciwciała anti-GAD występują u 5–9% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 [62]. Dodatnie miano IA-2 w cukrzycy typu 2 występuje u 0–2,5% chorych [63]. Wysokie miano przeciwciał anti-GAD może się utrzymywać przez wiele lat od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2, w odróżnieniu od ICA i IAA. Przeciwciała przeciwko GAD mogą być wskaźnikiem zwiastującym

insulinozależność [3]. Wartość prognostyczna anti-GAD w rozwoju insulinozależności obniża się wraz z upływem czasu (oprócz przypadków z wysokim mianem), podczas gdy wartość ICA wzrasta [64].

Wyniki badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), w którym jak dotychczas wzięło udział najwięcej pacjentów, dowiodły obecności ICA u 6%, a przeciwciał anti-GAD — u 10% dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 [63]. Częstość występowania przeciwciał zależała odwrotnie proporcjonalnie od wieku badanych. U 21% pacjentów w wieku między 25. a 55. rokiem życia stwierdzono obecność ICA, a u 34% — przeciwciał anti-GAD. Natomiast u osób w wieku 55–65 lat ICA wystąpiły u 4%, a przeciwciała anti-GAD — u 7% badanych. Obecności przeciwciał towarzyszyły cechy fenotypowe, charakterystyczne dla cukrzycy typu 1, takie jak: młodszy wiek rozpoznania cukrzycy, niski wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz zmniejszenie funkcji endokrynej komórek β wysp trzustkowych. Zarówno kliniczny fenotyp, jak i obecność przeciwciał świadczyły o konieczności leczenia insuliną w przyszłości.

W badaniach prowadzonych w Finlandii w grupie 133 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 obecność ICA i/lub przeciwciał anti-GAD stwierdzono u 9% chorych [61]. Przeciwciała przeciwwyspowe, podobnie jak anti-GAD, mają duże znaczenie prognostyczne odnośnie do terapii insuliną w przyszłości. Jednak przeciwciała anti-GAD obserwowano u większej liczby pacjentów, a także charakteryzowała je większa czułość niż ICA. Tuomi i wsp. [64] w kolejnym badaniu obejmującym znacznie większą grupę pacjentów potwierdzili wcześniejsze obserwacje.

Osoby z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz dodatnim mianem ICA i GAD mają fenotypowe cechy typowe dla cukrzycy typu 1, a mianowicie rozpoznanie cukrzycy w młodszym wieku, niższy BMI oraz stwierdza się u nich stopniową, aż do całkowitej, utratę sekrecji insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [65]. U chorych na cukrzycę typu 2 powyżej 65. roku życia z dodatnim mianem GAD i/lub IA2 obserwuje się: wyższe wartości glikemii w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w porównaniu do osób bez przeciwciał; wyrównanie cukrzycy dietą jest trudniejsze niż u osób bez przeciwciał; od rozpoznania do włączenia farmakoterapii upływa krótszy okres [66].

Przeciwciała skierowane przeciwko antygenom wysp trzustkowych jako wskaźniki prognostyczne do zastosowania insulinoterapii

Okazało się, że obecność ICA i/lub przeciwciał anti-GAD jest istotnym czynnikiem prognostycznym,

pomagającym przewidzieć czas, jaki upłynie od chwili rozpoznania cukrzycy do zastosowania insuliny w terapii egzogennej. Pomoże to również we właściwej identyfikacji chorych na cukrzycę typu LADA [67].

Hagopian i wsp. [68] podają, że 60% dorosłych pacjentów, u których w momencie rozpoznania cukrzycy stwierdzono dodatnie miana przeciwciał anti-GAD, wymaga leczenia insuliną już po 18 miesiącach. Inne badania również potwierdzają duże znaczenie przeciwciał anti-GAD w prognozowaniu insulinozależności u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą [12]. Obecność ICA i/lub przeciwciał anti-GAD w momencie rozpoznania choroby zapowiada konieczność zastosowania insulinoterapii w ciągu 6 lat od rozpoznania choroby w 90–100% przypadków [63, 67]. Za wskaźnik o większej czułości niż ICA uważa się przeciwciała anti-GAD [69]. Ponadto, według najnowszych doniesień, możliwe jest określanie swobodnego epitopu GAD65, odpowiedzialnego szczególnie za wystąpienie insulinozależności [70]. Prawdopodobnie pracochłonne i wykonalne tylko w wybranych laboratoriach (metodą immunofluorescencji pośredniej) oznaczanie nieswoistych ICA stopniowo zostanie zastąpione oceną innych przeciwciał.

W badaniach UKPDS wyższą wartość prognostyczną zastosowania insuliny do leczenia wykazywały ICA niż przeciwciała anti-GAD. Wartość ta różniła się w zależności od wieku. Aż 94% osób poniżej 34. roku życia z dodatnim mianem ICA, a 84% ze stwierdzonymi przeciwciałami anti-GAD po 6 latach od momentu rozpoznania wymagało leczenia insuliną [63]. Większość autorów uważa, że u pacjentów w wieku ponad 45 lat powinno się zalecać równoczesny pomiar stężeń anti-GAD i ICA [63, 67].

Cukrzyca typu LADA

Klasyfikacja cukrzycy na podstawie objawów klinicznych u osób między 15. a 34. rokiem życia jest niepewna. Oznaczenie ICA i GAD jest pomocne, a u osób chorych na cukrzycę typu 2 umożliwia przewidywanie czasu włączenia insulinoterapii [67]. Cukrzycę typu LADA zalicza się obecnie do cukrzycy typu 1 o powolnym przebiegu. U chorych z tym typem cukrzycy objawy kliniczne sugerują występowanie cukrzycy typu 2, stwierdza się jednak obecność humoralnych wskaźników rozwoju cukrzycy typu 1. Tuomi i wsp. [64] w 1999 roku zaproponowali, aby do grupy chorych na cukrzycę tego typu zaliczyć osoby, u których objawy kliniczne wystąpiły po 35. roku życia, natomiast w czasie nie krótszym niż 6 miesięcy od rozpoznania do leczenia należy zastosować insulinę, a w surowicy krwi stwierdza się obecność przeciwciał anti-GAD i ICA. Częstość LADA wśród pa-

cjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 waha się w granicach 2,8–10% w różnych populacjach i jest wyższa w młodszych grupach wiekowych [71].

Cukrzyca typu LADA, czyli późno ujawniająca się cukrzyca typu 1, jest znana od 20 lat. Irvine i wsp. [10] już w 1970 roku wykazali, że obecność ICA zapowiada wtórną nieskuteczność doustnych leków hipoglikemizujących u chorych na cukrzycę typu 2. Groop i wsp. [72] w 1986 roku udowodnili, że ICA stwierdzone u chorych na cukrzycę typu 2 w rzeczywistości wskazują na cukrzycę typu 1 o późnym początku. Dowiedli oni także, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną częściej niż u pacjentów niewymagających takiej terapii występują ICA i przeciwciała przeciw antygenom komórek tarczycy. Mackay i Zimmet w 1992 roku udowodnili, że u 5% chorych na cukrzycę typu 2 miano przeciwciał anti-GAD64 jest dodatnie [73]. Następnie w 1993 roku Zimmet wprowadził termin LADA, czyli cukrzyca typu 1 późno ujawniająca się [3]. Jedni autorzy ten typ cukrzycy nazywają wolno ujawniającą się cukrzycą typu 1 [74], inni natomiast, ze względu na podobny proces autoimmunologiczny prowadzący do niszczenia komórek β i predyspozycję genetyczną związaną z układem HLA (*human leukocyte antigen*), proponują nazwę cukrzyca 1,5 [75]. Ze względu na to, że do tej grupy zalicza się pacjentów początkowo niewymagających podawania insuliny, Pozzilli i Di Mario [71] proponują nazwę autoimmunologicznej postaci cukrzycy niewymagającej, w momencie ujawnienia objawów klinicznych, stosowania insuliny.

Obecność ICA u chorych na cukrzycę typu 2 po raz pierwszy zauważono we wczesnych latach 80. XX wieku [76]. Badania przeprowadzone w ciągu kolejnych lat wykazały ścisłą zależność między występowaniem przeciwciał u chorych na cukrzycę typu 2 a przyszłym rozwojem insulinozależności u tych pacjentów. Powstało pytanie, czy konieczność wprowadzenia insuliny do leczenia jest wynikiem wtórnej niewrażliwości na doustne leki hipoglikemizujące, czy też skutkiem toczącego się procesu autoimmunologicznego. Obecnie wiadomo, że cukrzyca typu 1 znacznie częściej występuje u osób dorosłych niż dotychczas sądzono. Badania epidemiologiczne dowiodły, że 50% zachorowań na cukrzycę typu 1 występuje po 20. roku życia, ze szczytem około 40. roku życia [77]. Przyjmuje się, że u osób dorosłych w populacji europejskiej cukrzyca o podłożu autoimmunologicznym najczęściej występuje między 30. a 50. rokiem życia. Według niektórych autorów 15–20% przypadków cukrzycy dotychczas uważanej za należącej do typu 2 to cukrzyca LADA [78], natomiast wśród pacjentów z prawidłowym BMI

cukrzyca tego typu występuje nawet u 50% badanych [79].

U osób z cukrzycą tego typu początek choroby przebiega niemal bezobjawowo, bez skłonności do kwasicy ketonowej, poliurii, polidypsji czy nieuzasadnionej utraty masy ciała, ale z obecnością immunologicznych wskaźników charakterystycznych dla cukrzycy typu 1, które pozwalają na różnicowanie między typem 1 a typem 2 [80]. Jest to istotny problem kliniczny, przede wszystkim w grupie szczupłych pacjentów w średnim wieku. Powszechnie uważano, że cukrzyca typu 1 jest głównie chorobą dzieci i młodzieży, a objawia się ostrym klinicznym i biochemicznym początkiem, często w postaci śpiączki ketonowej. Ostatnio pojawiły się dowody przemawiające za tym, że autoimmunologiczna postać cukrzycy może się pojawić w każdym okresie życia, a jej początek jest często powolny, bez konieczności stosowania insuliny przez wiele lat [78].

Parametry komórkowe w cukrzycy typu 2

W powstawaniu cukrzycy typu 2 istotną rolę ogrywiają zaburzenia sekrecji insuliny i tkankowa odporność na jej działanie [81]. Poza czynnikami genetycznymi i środowiskowymi coraz więcej autorów podkreśla rolę zaburzeń układu immunologicznego w powstawaniu tego typu cukrzycy [82]. Są one mniej swoiste i mają głównie charakter przewlekłego procesu zapalnego. Powoduje to głównie efekt oporności tkankowej na działanie insuliny endo- i egzogennej w zakresie metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek, a także zwiększonego ryzyka powstawania powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych.

Zaburzenia sekrecji insuliny w cukrzycy typu 2 mogą wynikać z defektu genetycznego, a częściowo — ze stopniowego ubytku wysepek trzustkowych na drodze apoptozy [83]. Apoptoza komórek β jest wynikiem wzrostu stężenia glukozy i nasyconych kwasów tłuszczowych, które wspólnie z wydzielanymi przez adipocyty cytokinami IL-6 i TNF- α oraz aktywacją układu immunologicznego w kierunku przewlekłego zapalenia i wydzielana IL-1 β powodują programowaną śmierć wysp trzustkowych [84].

PIŚMIENNICTWO

- Alberti K.G.: The World Health Organization and diabetes. *Diabetologia* 1980; 19: 169–173.
- Kuzuya T., Matsuda A.: Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; 20: 219–220.
- Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R. i wsp.: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet. Med.* 1994; 11: 299–303.
- Marrack P., Kappler J., Kotzin B.: Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature* 2001; 7: 899–905.
- Gale E.A.: A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 2002; 45: 588–594.
- Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Molvig J. i wsp.: Mechanisms of pancreatic β cell destruction in type I diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11 (supl. 1): 16–23.
- Atkinson M.A., Eisenbarth G.S.: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221–229.
- Vauhkonen I., Niskanen L., Knip M. i wsp.: Impaired insulin secretion in non-diabetic offspring of probands with latent autoimmune diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 2000; 43: 69–78.
- Hathout E.H., Beeson W.L., Nahab F. i wsp.: Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 year of age. *Pediatr. Diabetes* 2002; 3: 184–188.
- Irvine W.J., Gray R.S., McCallum C.J.: Pancreatic islet-cell antibody as a marker for asymptomatic and latent diabetes and prediabetes. *Lancet* 1976; 2: 1097–1102.
- Wilkin T., Hoskins P.J., Armitage M. i wsp.: Value of insulin autoantibodies as serum markers for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1985; 1: 480–481.
- Zimmet P.Z., Elliott R.B., Mackay I.R. i wsp.: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin in islet-cell antibody positive presymptomatic type 1 diabetes mellitus: frequency and segregation by age and gender. *Diabet. Med.* 1994; 11: 866–871.
- Pav J., Jezkova Z., Skrha F.: Insulin antibodies. *Lancet* 1963; 2: 221–222.
- Bottazzo G., Florin Christensen A., Doniach D.: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2: 1279–1283.
- Eisenbarth G., Connelly J., Soeldner S.: The "natural" history of type I diabetes. *Diabet. Metab. Rev.* 1987; 3: 873–891.
- Palmer J.P., McCulloch D.K.: Prediction and prevention of IDDM — 1991. *Diabetes* 1991; 40: 943–947.
- Baekkeskov S., Landin M., Kristensen J.K. i wsp.: Antibodies to a 64,000 Mr human islet-cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.* 1987; 79: 926–934.
- Atkinson M.A., Maclaren N., Scharp D. i wsp.: 64,000 M autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990; 2: 1357–1360.
- Petersen J.S., Hejnaes K.R., Moody A. i wsp.: Detecting of GAD65 antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes* 1994; 43: 459–467.
- Gorus E.K., Goubert P., Semaculac C. i wsp.: IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997; 40: 95–99.
- Bonifacio E., Genovese S., Braghi S. i wsp.: Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia* 1995; 38: 816–822.
- Andreani D., Di Mario U., Pozzilli P.: Prediction, prevention, and early intervention in insulin-dependent diabetes. *Diab. Metab. Rev.* 1991; 7: 61–77.
- Thai A.C., Eisenbarth G.S.: Natural history of IDDM. *Diabetes Rev.* 1993; 1: 1–14.
- Rossini A.A., Mordes J.P., Greiner D.L.: The pathogenesis of autoimmune diabetes mellitus. *Curr. Opin. Immunol.* 1989; 2: 598–603.
- Mayrhofer M., Rabin U., Messenger L. i wsp.: Value of ICA512 antibodies for prediction and diagnosis of type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104: 228–234.

26. Szelachowska M.: Wybrane parametry immunologicznej odpowiedzi typu humoralnego i komórkowego u krewnych I stopnia chorych na cukrzycę insulinozależną. Praca habilitacyjna. Akademia Medyczna w Białymstoku, Białystok 1997.
27. Krętowski A., Kowalska I., Peczyńska J. i wsp.: The large increase in incidence of Type I diabetes mellitus in Poland. *Diabetologia* 2001; 44 (supl. 3): B48–50.
28. Tarn A., Thomas J.M., Dean B.M. i wsp.: Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; 1: 845–850.
29. Bingley P.J., Bonifacio E., Shattock M. i wsp.: Can islet-cell antibodies predict IDDM in the general population? *Diabetes Care* 1993; 16: 45–50.
30. Vandewalle C.L., Decraene T., Schuit F.C. i wsp.: Insulin autoantibodies and high titre islet-cell antibodies are preferentially associated with the HLA DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype at clinical onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before 10 years, but not at onset between age 10 and 40 years. *Diabetologia* 1993; 36: 1155–1162.
31. Ziegler A.G., Ziegler R., Vardi P. i wsp.: Life-table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 1320–1325.
32. Krętowski A., Szelachowska M., Kinalska I.: Evaluation of the importance of antibodies against islet-cells (ICA) and Glutamate Decarboxylase (anti-GAD) for determining prognosis of diabetes type 1 in the Polish population — 5-year observation. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 101: 323–327.
33. Szelachowska M., Siewko K., Krętowski A. i wsp.: Autoimmunological and metabolic markers of the risk of diabetes in the first degree relatives of the diabetic patients: a prospective study. *Diabetologia* 2002; supl. 1: PS 28, 482.
34. Betterle C., Zanchetta R.: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed. Ateneo Parmense* 2003; 74: 9–33.
35. Robles D.T., Fain P.R., Gottlieb P.A., Eisenbarth G.S.: The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 353–368.
36. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. i wsp.: Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181–1185.
37. Czerniawska E., Szalecki M., Piatkowska E. i wsp.: Prevalence of thyroid antibodies (TPO and ATG) at the onset of type 1 diabetes mellitus in children treated in two diabetes centres in Lodz and Kielce. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003; 7: 223–228.
38. Hanukoglu A., Mizrahi A., Dalal I. i wsp.: Extrapancratic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives: a multicenter study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1235–1240.
39. Falorni A., Laureti S., Nikoshkov A. i wsp.: 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107: 341–346.
40. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. i wsp.: Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin. Endocrinol.* 2000; 52: 565–573.
41. Kucera P., Novakova D., Behanova M. i wsp.: Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 133: 139–143.
42. Lenschow D.J., Herold K.C., Rhee L. i wsp.: CD28/B7 regulation of Th1 and Th2 subsets in the development of autoimmune diabetes. *Immunity* 1996; 5: 285–293.
43. Creery W.D., Diaz Mitoma F., Filion L., Kumar A.: Differential modulation of B7-1 and B7-2 isoform expression on human monocytes by cytokines which influence the development of T helper cell phenotype. *Eur. J. Immunol.* 1996; 26: 1273–1277.
44. Moriwaki M., Itoh N., Miyagawa J.: Fas and Fas ligand expression in inflamed islets in pancreas sections of patients with recent-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1332–1340.
45. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L., Sorensen O., Bleackley R.C.: Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in pancreatic islets of nonobese diabetic mice: identification of iNOS-expressing cells and relationships to cytokines expressed in the islets. *Endocrinology* 1996; 137: 2093–2099.
46. Jakóbsiak M.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000; 144–145.
47. Mosmann T.R., Coffman R.L.: Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokines secretion lead different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145–173.
48. Rapoport M.J., Mor A., Vardi P. i wsp.: Decreased secretion of Th2 cytokines precedes Up-regulated and delayed secretion of Th1 cytokines in activated peripheral blood mononuclear cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Autoimmun.* 1998; 11: 635–642.
49. Harrison L.C., Honeyman M.C., De Aizpurua H. i wsp.: Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1365–1369.
50. Gunnett C.A., Heistad D.D., Faraci F.M.: Interleukin 10 protects nitric oxide-dependent relaxation during diabetes: role of superoxide. *Diabetes* 2002; 51: 1931–1937.
51. Ding L., Linsley P.S., Huang L.Y. i wsp.: IL-10 inhibits macrophage costimulatory activity by selectively inhibiting the upregulation of B7 expression. *J. Immunol.* 1993; 151: 162.
52. Powrie F., Menon S., Coffman R.L.: Interleukin 4 and interleukin 10 synergize to inhibit cell-mediated immunity in vivo. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 2223–2229.
53. Hussain M.J., Maher J., Warnock T. i wsp.: Cytokine overproduction in healthy first degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1998; 41: 343–349.
54. Vitali L., De Amici M., d'Annunzio G. i wsp.: Low serum TNF- α levels in subjects at risk for type 1 diabetes. *J. Ped. Endocrinol.* 2000; 13: 475–481.
55. Hussain M.J., Peakman M., Gallati H. i wsp.: Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 60–69.
56. Luger A., Scherthaner G., Urbanski A., Luger T.A.: Cytokine production in patients with newly diagnosed insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.* 1988; 18: 233–236.
57. Szelachowska M., Krętowski A., Kinalska I.: Increased in vitro interleukin 12 production by peripheral blood in high-risk IDDM first degree relatives. *Horm. Metab. Res.* 1997; 29: 168–171.
58. Krętowski A., Kinalska M., Kinalska I.: The analysis of in vitro transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) production by peripheral blood in overt and pre-clinical type 1 diabetes mellitus. *Immunol. Lett.* 2000; 71: 85–89.
59. Szelachowska M., Krętowski A., Kinalska I.: Decreased in vitro IL-4 [corrected] and IL-10 production by peripheral blood in first degree relatives at high risk of diabetes type-I. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30: 526–530.
60. Krętowski A., Myśliwiec J., Kinalska I.: In vitro interleukin 13 production by peripheral blood in patients with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus and their first degree relatives. *Scand. J. Immunol.* 2000; 51: 321–325.
61. Niskanen L.K., Tuomi T., Karjalainen J. i wsp.: GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 1557–1565.
62. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T.: Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 76–80.
63. Turner R., Stratton I., Horton V. i wsp.: UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288–1293.
64. Tuomi T., Carlsson A., Li H. i wsp.: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.

65. Alberti K.G., Zimmet P.Z.: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–553.
66. Pietropaolo M., Barinas Mitchell E., Pietropaolo S.L. i wsp.: Evidence of islet-cell autoimmunity in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 32–38.
67. Littorin B., Sundkvist G., Hagopian W. i wsp.: Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 409–412.
68. Hagopian W.A., Karlsen A.E., Gottsater A. i wsp.: Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *Clin. Invest.* 1993; 91: 368–374.
69. Torn C., Landin Olsson M., Lernmark A. i wsp.: Prognostic factors for the course of β cell function in autoimmune diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4619–4623.
70. Falorni A., Gambelunghe G., Forini F. i wsp.: Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 309–316.
71. Pozzilli P., Di Mario U.: Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24: 1460–1467.
72. Groop L.C., Bottazzo G.F., Doniach D.: Islet-cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35: 237–241.
73. Rowley M.J., Mackay I.R., Chen Q.Y. i wsp.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 548–551.
74. Zimmet P., Turner R., McCarty D. i wsp.: Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (supl. 2): B59–B64.
75. Juneja R., Palmer J.P.: Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity* 1999; 29: 65–83.
76. Di Mario U., Irvine W.J., Borseley D.Q. i wsp.: Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia* 1983; 25: 392–395.
77. Scott R.S., Brown L.J.: Prevalence and incidence of insulin-treated diabetes mellitus in adults in Canterbury, New Zealand. *Diabet. Med.* 1991; 8: 443–447.
78. Kobayashi T., Tamemoto K., Nakanishi K. i wsp.: Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 780–788.
79. Bruno G., De Salvia A., Arcari R. i wsp.: Clinical, immunological, and genetic heterogeneity of diabetes in an Italian population-based cohort of lean newly diagnosed patients aged 30–54 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 50–55.
80. Szelachowska M., Szepietowska B., Poptawska A. i wsp.: Ocena wybranych objawów klinicznych i parametrów immunologicznej odpowiedzi humoralnej u nieotyłych dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą. *Przeg. Lek.* 2002; 59: 885–887.
81. Kinalska I.: Upośledzona sekrecja insuliny czy insulinooporność. *Endokrynol. Pol.* 1999; 50 (supl. 1): 24.
82. Pickup J.C.: Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813–823.
83. Donath M.Y., Storling J., Maedler K., Mandrup-Poulsen T.: Inflammatory mediators and islet β -cell failure: a link between type 1 and type 2 diabetes. *J. Mol. Med.* 2003; 81: 455–470.
84. Donath M.Y., Halban P.A.: Decreased β -cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 2004; 47: 581–589.