

DİYABET TANISINDA OTOANTİKORLAR

Günümüzde diyabet sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunudur. Diyabet tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır ⁽¹⁾ ve 2013 yılında 5.1 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir. ⁽²⁾

Diyabet tip 1, tip 2, spesifik nedenlere bağlı diyabet ve gebelik diyabeti olmak üzere başlıca 4 gruba ayrılır.

Kronik ve ilerleyici bir hastalık olan Tip 1 diyabet, pankreas beta adacık hücrelerinin yıkımı ile seyrederek. Bu yıkımın çoğunlukla otoimmün kökenli olduğu bilinmekle beraber, bazı vakalarda etiyoloji saptanamamaktadır. Genellikle çocukluk ya da adolesan çağda tanı konur. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) hastalığın etiyolojik kriterlere göre tip 1A (İmmün aracılı) ve tip 1B (Diyabetin ağır insülin yetersizliği ile seyreden diğer formları) olmak üzere iki ana başlıkta incelenmesini önermektedir. ⁽³⁾

Diyabete özgü otoimmün göstergelerin ölçümü, tip 1A diyabetin erken tip 2 diyabetten ayırımı ve erişkinde gizli otoimmün diyabet (LADA) vakalarının tesbiti gibi durumlarda önemli yararlar sağlamaktadır. Ayrıca tip 1A

diyabetin önlenmesine ilişkin çalışmalarda riskli kişilerin tespit edilmesi ve izlenmesinde otoimmün göstergelere ihtiyaç vardır.

“Adacık otoantikor”, Langerhans adacıklarına veya spesifik olarak insülin salgılayan β hücrelerine yönelik oluşmuş bir grup otoantikor için kullanılan bir tanımdır. Tip 1A diyabete yol açan β hücre ölümünün, genetik yatkınlığı olan bireylerde ⁽⁴⁾ henüz keşfedilmekte olan çevresel faktörlerin ⁽⁵⁾ başlattığı hücre aracılı otoimmün bir sürecin ⁽⁶⁾ sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Adacık otoantikorları genellikle Tip 1 diyabetin başlangıcında vardır ve değişen sürelerle kanda bulunur. Daha da önemlisi adacık otoantikorları tip 1 diyabet başlangıcından aylar hatta yıllar öncesinden oluşmaktadır. ⁽⁷⁾

Almanya’da yapılan BABY-DIAB çalışması ⁽⁸⁾ ve DAISY (Diabetes Autoimmunity Study in the Young) çalışmasına göre adacık otoantikorları yaşamın erken döneminde oluşmakta ve daha sonra ortaya çıkacak olan bir tip diyabetin tahmin edilmesini sağlamaktadır. Sürdürülmekte olan TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes

in the Young) çalışması gibi benzer çalışmalar vardır. ⁽⁹⁾

Adacık otoantikoları tip1 diyabetin sebebi olarak düşünülmemektedir. Bununla birlikte adacık otoantikolarının pozitif bulunması, bu bireylerde belirli adacık antiijenlerinin yabancı olarak algılandığının ve bir immün cevap oluşturduğunun kanıtıdır.

Yeni başlayan Tip 1 diyabetli olgularda birçok yapıya karşı otoantikör oluştuğu saptanmıştır ⁽¹⁰⁾ (Tablo 1).

Tablo 1: Tip 1A diyabette otoantikolar

- Karboksipeptidaz H otoantikoru
- İnsulin Otoantikoları (IAA)
- Proinsülin otoantikoru
- ZnT8A
- Anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2 antikoru)
- Anti-fogrin antikoru (IA-2 β antikoru)
- Karbonik Anhidraz 2
- Kromotripsinojenle ilişkili 30-kDa pankreatik otoantikör
- DNA topoizomeraz II otoantikoru
- GADA
- 51-kDa aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz otoantikoları
- Aminoasıl-tRNA sentetaz otoantikoları
- Glima 38 otoantikoları
- GLUT 2 otoantikoları
- Glikolipid otoantikoları
- GM2-1 adacık gangliozid otoantikoları
- Isı şok proteini otoantikoları
- Adacık hücre yüzeyi otoantikoları (ICSA)
- Adacık Hücre Antikoru (ICA)
- Adacık hücresi spesifik 38-kDa otoantikoları
- 52-kDa RIN (rat insülinoma) otoantikoları

Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikoları (IAA), anti-glutamat dekarboksilaz antikoru (anti-GAD ya da GADA), anti-tirozin fosfataz antikoru (IA-2) klinik ve araştırma konusu olarak en çok ilgi gören 4 major diyabet otoantikorudur. ZnT8A ise yeni araştırılmakta olan diyabet otoantikolarından biridir. ⁽¹¹⁾

Adacık Hücre Antikoru (ICA)

Adacık hücre sitoplazmasına karşı antikolar sadece β -hücreleri ile değil α , γ , δ ve PP (pankreatik polipeptid) hücreleri ile de etkileşime girerler. Dolayısı ile ICA tek bir yapıya karşı oluşan bir antikör değil, antikör karışımıdır. Adacık hücre antikolarının tayini indirekt immunofloresan (IF) yöntemi ile yapılır.

Yeni tanı konulan tip 1 diyabette %80-90 gibi oldukça yüksek oranda çocuk olguda ICA pozitif bulunur ⁽¹²⁾ (Tablo 2). Bir hastada ICA titresinin yüksek bulunması, halen bir miktar β hücresinin mevcut olduğunun ve bu hücrelerin destrüksiyonunun devam ettiğinin göstergesidir. Zaman içinde hedef dokunun iyice azalması ile titre düşer ve tip 1 diyabet tanısından 10 yıl sonra vakaların çok azında (<%5) ölçülebilir değerde kalır.

ICA tip 1 diyabet gelişiminde önemli bir prediktif göstergedir. Test pozitif çocuklarda, 1. faz insülin yanıtı 1. persentilin altında bulunmuşsa, 5 yıl içinde tip 1 diyabet gelişme olasılığı %50 yi aşmaktadır. ⁽¹³⁾ Bu nedenle, tip 1A diyabetlilerin yakınları başta olmak üzere, riskli kişilerin taranmasında ICA kullanılabilir.

İnsülin Otoantikoları (IAA)

İnsülin β -hücresine spesifik otoantikördür. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) veya tercihen Radio-ligand binding assay (RBA) ya da Radioimmuno assay (RIA) ile tayin edilebilir. Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli çocukların %50-70'inde insülin otoantikoru (IAA) pozitif bulunur. Buna karşılık erişkin hastalarda sadece %20-30 olguda insüline karşı otoantikör vardır ⁽¹²⁾ (Tablo 2). Yaşı 15'in altında olan diyabetlilerde IAA pozitif bulunma oranı cinsiyet farkı göstermez iken, 15 yaş üzerinde erkek/kadın oranı 2/1'dir. ⁽¹⁴⁾ İnsülin otoantikolarının prediktif değeri ICA'ya kıyasla daha zayıftır. Bu nedenle β -hücre otoimmunitisini belirlemede tek başına

kullanılmasından ziyade, diğer otoimmün belirteçlerle birlikte destekleyici olarak IAA'dan yararlanılması önerilmektedir.

Glutamik Asit Dekarboksilaz Antikorları (GADA)

1980'li yıllarda tip 1A diyabetli vakalarda tanıdan 10 yıl sonra dahi kalıcı olabilen, 64.000 Dalton ağırlığındaki adacık protein otoantijenine karşı antikor tanımlanmıştır. 1990 yılında bu otoantijenin gama-amino bütirik asit (GABA) sentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olarak bilinen ve esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunmakla birlikte pankreas adacık hücreleri, testis, over, adrenal bez ve böbrek gibi başka bazı ekstrasöronal dokularda da sentezlenen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) olduğu anlaşılmıştır.

Glutamik asit dekarboksilazın %70 aminoasit homolojisi gösteren 2 izoformu vardır: GAD65 ve GAD67. Bunlardan GAD65'e karşı antikor gelişimi diyabetli hastalarda daha sıktır. GAD65 sadece β -hücreleri değil, tüm pankreas adacık hücrelerinden eksprese edilir, dolayısı ile GADA pozitif olan hastada gelişen antikor tüm adacık hücrelerine karşıdır. Diğer otoantijenlerin aksine, GAD'ın hücreyel ve humoral immunitiyi uyardığına dair kanıtlar vardır. Dolayısı ile GAD'ın tip 1A diyabette bir gösterge olmasının ötesinde etiyolojik bir faktör olduğuna inanılmaktadır.

GADA ölçümü RIA, RBA veya ELISA ile yapılabilir. Son yıllarda geliştirilen, GAD65'e karşı antikorların ölçüldüğü ticari ELISA kitleri ile RIA'dan daha yüksek duyarlılık ve benzer özgüllükte ölçüm yapılabildiği bildirilmektedir.⁽¹⁴⁾

Adacık stoplazmik antikorlarına benzer şekilde, yeni tanı tip 1A diyabetlilerin %70-80 gibi önemli bir kısmında GADA pozitif bulunur⁽¹²⁾ (Tablo 2). Bununla birlikte normal populasyonda bulunma oranı ICA'ya kıyasla daha fazladır (%2-3). Bu nedenle GADA

prediyabetik dönemde ICA kadar sensitif prediktif değer taşır, ancak ICA daha spesifiktir.

GADA'nın tip 1A diyabet başlangıcından sonra uzun süre persiste etmesi, retrospektif tanıda, özellikle tanıdan birkaç yıl sonra insüline ihtiyaç gösteren geç başlangıçlı tip 1A diyabet (LADA: latent autoimmune diabetes in the adult, erişkinde gizli otoimmün diyabet) olgularında önemli avantaj sağlar.⁽¹⁵⁾ Tekrarlanabilir olması ve daha az fluktuasyon göstermesi testin diğer üstünlükleridir.

Anti-tirozin Fosfataz (IA-2) ve Anti-fogrin (IA-2 β) Antikorları

İnsülinoma antijeninin 40.000 Dalton ağırlığındaki intrasellüler fragmanı IA-2 olarak tanımlanmaktadır. IA-2, GAD'a benzer şekilde beyin, pankreas, hipofiz gibi farklı dokulardaki nöroendokrin hücrelerde eksprese edilir.

IA-2 antikorları ölçümünün GADA'ya göre daha az, IAA'ya göre daha yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir. Yeni tanı tip 1 diyabette; çocukluk çağındaki olgularda %60-70, erişkinlerde %30-50 oranında pozitif bulunur⁽¹²⁾ (Tablo 2). IA-2 antikorları, rezidüel β -hücre fonksiyonu hakkında fikir verir. Yüksek titrasyonlar hızlı progresyon göstergesidir. IA-2 antikorunun hastalığa daha spesifik olduğu bilinmekte, adolesan ve erişkinlerde tip1A diyabet gelişme riskini en iyi gösteren otoimmün gösterge olduğu kabul edilmektedir.⁽¹⁶⁾

Anti-fogrin antikorları, IA-2'ye benzer şekilde, protein tirozin fosfataza benzer bir proteindir ve yine nörosekretuar hücrelerde eksprese edilir. IA-2 β 'ya karşı antikor varlığında hemen hemen her zaman IA-2'ye karşı da antikor bulunmakla beraber, bunun tersi doğru değildir, tip 1A diyabetli hastalardan IA-2 antikoru pozitif bulunanların %10'unda IA-2 β negatiftir. Bu nedenle ikisinin birden taranması yerine IA-2'ye karşı antikor bakılması yeterli kabul edilmektedir.

Tablo 2: Tip 1 diyabet tanısı konulan hastalarda tanı konulduğu sırada diyabete yönelik otoantikörlerin pozitif bulunma oranları ⁽¹²⁾

Otoantikör	Çocuk Prevalans (%)	Erişkin Prevalans (%)
GADA	70-80	70-80
IA-2 antikoru	60-70	30-50
IAA	50-70	20-30
ICA	80-90	70-80
GADA veya IA-2 veya IAA	95-100	70-80

Tablo 3. Tip1 D M teşhisinde 4 major otoantikörün sensitivite ve spesifiteleri ^(17,18)

	Sensitivite (a)	Spesifite
ICA	%70-%80	>%99
GADA	%70-%80	%97-%98
IA-2	%60	%97-%98
IAA	%60 (b)	%95

(a) Yeni başlangıçlı Tip1DM hastalarında görülme sıklığı.

(b) Bu değer çocuklar içindir; IAA yetişkinde nadir görülür.

Sonuç olarak diyabet otoantikörlerinin klinik kullanımını iki ana başlıkta incelenebilir:

1-Akut başlayan ve insülin ihtiyacı olan diyabet vakalarında otoimmüneye bağlı tip 1A diyabeti konfirmasyon yapmak ya da klinik olarak ayırımı yapılamayan durumlarda diyabet tipinin ayırımını yapmak

2-Başta tip 1A diyabetlilerin birinci derece akrabaları olmak üzere tip 1A diyabet açısından yüksek riskli kişileri belirleyip bilgilendirerek diyabeti erken teşhis etmek, mümkünse geciktirmek ve önlemek.

İnsülin eksikliğinin çok belirgin olmadığı durumlarda otoimmün diyabet tanısının

olabildiğince erken konularak insülin tedavisine gecikmeden başlanmasının hastada kalan β -hücre rezervini korumada etkili olduğu ve balayı periodunu uzattığı bilinmektedir. ⁽¹⁹⁾ Bu nedenle şüpheli olgularda otoantikör tetkiki yapıp hastada otoimmün diyabet olup olmadığı netleştirilmelidir. Ayrıca bu hastalarda diğer otoimmün hastalıklara da eğilim olması nedeni ile başta tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) olmak üzere, diğer otoantikörlerin de tetkik edilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. *The top ten causes of death* . <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas 6th edition 2013*. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
3. American Diabetes Association. *Clinical practice recommendations 2011, Diagnosis and clasification of diabetes mellitus*. *Diabetes care* 2011;34:62-9.
4. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. *Genetics of type 1A diabetes*. *N Eng J med* 2009;360:1646-54.
5. Peng H,Hagopian W. *Environmental factors in the development of type 1 diabetes*.*Rev Endoc Metab Disord* 2006;7:149-62.
6. Michels AW, Eisenbarth GS. *Immunologic endocrine disorders*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S226-37.
7. Jahromi MM, Eisenbarth GS. *Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes*. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:865-72.
8. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. *Brief Communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents*. *Ann Intern Med* 2004;140:882-6.
9. TEDDY study group. *The environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study*.*Ann NY Acad Sci* 2008;1150:1-13.
10. William E. Winter, Desmond A. Schatz. *Autoimmune markers in diabetes*. *Clinical Chemistry*. 2011;57:2 168-175.
11. Wenzlau JM,Moua O,Sarkar SA,Yu L. *SIC30A8 is a major target of humoral autoimmunity in type 1 diabetes and a predictive marker in prediabetes*. *Ann NY Acad Sci* 2008;1150:256-9.
12. Seissler J,Scherbaum WA. *Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus*. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:133-7.
13. Riley WJ,Maclaren NK,Krischer J,Spillar RP,Silverstein JH,Schatz DA,Schwartz S,Malone J,Shah S,Vadheim C. *A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insülin-dependent diabetes*. *N Engl J Med* 1990;323:1167-72.
14. Tsirogianni A,Pipi E,Soufleros K. *Specifity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ spesific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus*. *Autoimmunity Rev* 2009;8:687-91.
15. Turner R,Stratton I,Horton V,Manley S,Zimmet P,Holman R. *UKPDS 25:autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes*.*UK prospective diabetes Study Group. Lancet* 1997;350:1288-93.
16. Achenbach P,Warncke K,Reiter J,Naserke HE,Williams AJ,Bingley PJ,Bonifacio E,Ziegler AG. *Stratification of type 1 diabetesrisk on the basis of islet autoantibody characteristics*.*Diabetes* 2004;53:384-92.
17. Orban T,Sosenko JM,Cuthbertson D,Krischer JP,Jackson R et al. *Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes prevention trial-type1*. *Diabetes Care* 2009;32:2269-74.
18. Schatz D,Krischer J,Horne G,Riley W,Spillar R et al. *Islet cell antibodies predictinsulin dependent diabetes in United States schoolage children as powerfully as in uneffected relatives*. *J Clin Invest* 1994;93:2403-7.
19. Shah SC,Malone JI,Simpson NE. *A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus*.*N Engl J Med* 1989;320:550-4.