

## Πρωτότυπες εργασίες

### Επίπτωση αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με IDDM

#### Περίληψη

Π. Μπούρα  
Χ. Μανές  
Ε. Ζαχαριουδάκη  
Α. Χατζηαχιμέτ  
Ν. Παπάζογλου  
Γ. Τσάπας

Στον ορό των πασχόντων από ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (IDDM) περιγράφεται συχνά η παρουσία διαφόρων οργανοειδικών αυτο-αντισωμάτων (ΑΑΣ), τα οποία είτε διαδράμουν λανθανόντως, είτε εκφράζουν την παρουσία άλλου οργανοειδικού αυτοάνοσου νοσήματος. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε με σκοπό να αναζητηθεί στον ορό ασθενών με IDDM η παρουσία μη οργανοειδικών ΑΑΣ ή και ο πιθανός συσχετισμός του με άλλα αυτοάνοσα, ρευματολογικά νοσήματα. Μελετήσαμε ορούς από 189 άτομα, που διμήκρωσαν τις παρακάτω ομάδες: Α) 109 IDDM ασθενείς μέσης ηλικίας  $32 \pm 10,1$  χρόνων, μέσης διάρκειας νόσου  $13 \pm 7,8$  χρόνων. Β) 50 NIDDM ασθενείς μέσης ηλικίας  $63 \pm 9,7$  χρόνων, μέσης διάρκειας νόσου  $11,9 \pm 6,8$  χρόνων. Γ) 30 υγιείς ενήλικες, μέσης ηλικίας  $47,7 \pm 17,9$  χρόνων. Οι ομάδες Β και Γ χρησίμευσαν ως μάρτυρες. Με την βοήθεια έμμεσου ανοσοφθορισμού και αιμοσυγκόλλησης μελετήθηκαν: α) μη οργανοειδικά ΑΑΣ: έναντι του πυρήνα (ANA), της διπλής έλικας του DNA (α-DNA), των μιτοχονδρίων (AMA), των λείων μυϊκών ινών (ASMA) και β) οργανοειδικά ΑΑΣ: έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (APCA), του μυοκαρδίου (AMCA), των μικροσωμίων και της θυρεοσφαιρίνης του θυρεοειδούς (ATA: ATA-AMA). Από τα αποτελέσματά μας προέκυψε ότι στην ομάδα Α (IDDM) 25 ασθενείς είχαν θετικά ANA. Στις ομάδες Β και Γ 5 άτομα παρουσίασαν ANA θετικά και 9 ΑΘΑ θετικά. Η σύγκριση μεταξύ των ευρημάτων της ομάδας Α προς εκείνα της Β και Γ απέβη στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ). Στην υποομάδα των 25 ANA θετικών ασθενών 3 είχαν AMA θετικά και 3 ASMA θετικά ΑΑΣ. Επίσης μεταξύ των 25 ANA θετικών IDDM ασθενών ανευρέθησαν 2 με APCA θετικά, 2 με AMCA θετικά και 9 ΑΘΑ (αντιμικροσωμιακού τύπου κυρίως). Σε 4 από τους 25 ANA θετικούς ασθενείς οι τίτλοι των ΑΑΣ ήταν υψηλοί. Συζητείται ότι μακρόχρονη παρακολούθηση και καταγραφή αυτών των ασθενών θα αποκαλύψει αν πρόκειται για προδιαθετημένους ή υποκλινικά νοσούντες από συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα ή αν απλώς πρόκειται για παροδικά ευρήματα άνευ ιδιαίτερης σημασίας.

Εργαστήριο Κλινικής Ανοσολογίας  
Β' Παθολογικής Κλινικής  
του Α.Π.Θ.  
Παθολογική Κλινική -  
Διαβητολογική μονάδα.  
Α' Γ.Ν. «Άγιος Παύλος»

Η έρευνα των τελευταίων ετών καθιέρωσε πλέον τη γνώση, ότι ο IDDM είναι αυτοάνοσο οργανοειδικό νόσημα, στο οποίο η νόσος διαιωνίζεται εξ αιτίας μιας αυτοάνοσης επίθεσης προς

αυτοαντιγόνα των β-νησιδίων του παγκρέατος<sup>1</sup>. Στον ορό των ασθενών κυκλοφορούν διάφορα ΑΑΣ έναντι των νησιδιακών στοιχείων, όπως αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων (ICA), έναντι της ινσουλίνης (IAA) ή έναντι της πρωτεΐνης 64.000 m<sup>2</sup>.

Ο IDDM έχει συσχετισθεί από μακρόν με άλλες κλινικές οντότητες, για τις οποίες επίσης ενοχοποιείται οργανοειδική αυτοάνοση παθογένεια όπως η κακοήθης αναιμία, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto ή η νόσος του Graves, η νόσος του Addison<sup>3,4</sup>.

Επίσης εκτενώς έχει περιγραφεί η παρουσία στον ορό των IDDM ασθενών οργανοειδικών ΑΑΣ έναντι του στομάχου, θυρεοειδούς, επινεφριδίων, υποδοχέων της ακετυλοχολίνης κ.τ.λ., χωρίς οι ασθενείς να εμφανίζουν κλινική εικόνα νόσησης από τα αντίστοιχα όργανα<sup>5</sup>. Από την άλλη πλευρά, στον διαβήτη τον οφειλόμενο σε ινσουλινοαντοχή λόγω αυτοανοσίας έναντι των υποδοχέων της ινσουλίνης, περιγράφεται η παρουσία στον ορό των ασθενών μη οργανοειδικών ΑΑΣ, όπως ANA ή α-DNA, καθώς και ο κίνδυνος ανάπτυξης συστηματικού ερυθηματώδους λύκου ή άλλης αυτοάνοσης ρευματολογικής νόσου<sup>6</sup>.

Στην τρέχουσα βιβλιογραφία δεν βρέθηκαν μελέτες που να αφορούν την αναζήτηση μη οργανοειδικών ΑΑΣ στον ορό IDDM ασθενών, ή μελέτες στις οποίες να αναζητείται η συνύπαρξη του IDDM με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα.

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την επίπτωση μη οργανοειδικών ΑΑΣ σε ασθενείς με IDDM. Παράλληλα στους ίδιους ασθενείς καταγράψαμε την παρουσία οργανοειδικών ΑΑΣ.

## Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν συνολικά οροί από 189 άτομα οι οποίοι διαμόρφωσαν τρεις ομάδες ελέγχου (Πίν. 1).

Α) IDDM ασθενείς: περιλάμβανε συνολικά 109 ασθενείς (52 γυναίκες, 57 άνδρες), ηλικίας 13-58 ετών (μέση τιμή  $32 \pm 10,1$ ). Η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από 1-31 χρόνια (μέση τιμή  $13 \pm 7,8$ ).

Το υλικό της ομάδας αυτής προερχόταν από το Διαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο του νοσοκομείου «Άγιος Παύλος».

Όλοι οι ασθενείς είχαν ικαγοποιητική ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης του ορού και βρίσκονταν σε συμβατική ινσουλινοθεραπεία,

Πίνακας 1. Ομάδες ελέγχου

Ομάδες	n	Φύλο	Ηλικία	Διάρκεια νόσου
IDDM	109	52 δ 57 ♀	$32,0 \pm 10,1$ (13-58)	$13,0 \pm 7,8$ (1-31)
NIDDM	50	16 δ 34 ♀	$63,0 \pm 9,7$ (44-92)	$11,9 \pm 6,8$ (2-26)
Υγιείς ενήλικες	30	11 δ 19 ♀	$47,7 \pm 17,9$ (20-60)	

(συνήθως δύο δόσεις ημερησίως).

Από την μελέτη αποκλείσθηκαν ασθενείς με πρόσφατη οξεία επιπλοκή της νόσου, όπως κετοξέωση, λοίμωξη ή άλλα εμπύρετα νοσήματα κ.τ.λ., καθώς και πάσχοντες που ελάμβαναν φάρμακα με πιθανό οφθαλμική επίδραση στον αμυντικό μηχανισμό.

Β) NIDDM ασθενείς: περιλάμβανε συνολικά 50 ασθενείς (16 άνδρες και 34 γυναίκες), ηλικίας 44-92 ετών (μέση ηλικία  $63 \pm 9,7$ ). Η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από 2 έως 26 χρόνια (μέση τιμή  $11,9 \pm 6,8$ ).

Το υλικό της ομάδας αποτέλεσαν επίσης ασθενείς του Διαβητολογικού εξωτερικού ιατρείου της Παθολογικής Κλινικής του νοσοκομείου «Άγιος Παύλος».

Γ) Υγιείς ενήλικες: Την ομάδα αποτέλεσαν 30 εθελοντές από το προσωπικό της Β' Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου νοσοκομείου (11 άνδρες και 19 γυναίκες) ηλικίας 20 έως 60 ετών (μέση τιμή  $44,7 \pm 17,9$ ).

Στις παραπάνω ομάδες μελετήθηκε η παρουσία: 1) μη οργανοειδικών ΑΑΣ: αντιπυρηνικών (ANA), έναντι του DNA του πυρήνα (α-DNA), έναντι των μιτοχονδρίων (AMA), έναντι λειών μυϊκών ινών (ASMA). 2) οργανοειδικών ΑΑΣ: έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου (APCA), έναντι του μυοκαρδίου (AMCA), έναντι της θυρεοσφαιρίνης και των μικροσωμίων του θυρεοειδούς (ATA, AMA).

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού σε δύο στάδια επί κυτταρικών υποστρωμάτων (Πίν. 2). Επί θετικών αποτελεσμάτων ακολουθούσε επανέλεγχος και τιτλοποίηση μέχρι αρνητικοποίησης του υπό εξέταση ορού.

Η παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων ελέγχθηκε με την μέθοδο της έμμεσης αιμοσυγκόλλησης και την βοήθεια ευαισθητοποιημένων

Πίνακας 2. Κυτταρικά υποστρώματα

1) Μη ειδικά
ANA: Hep-2, Kallestat-Meloy-DMD π
α-DNA: n-DNA-IgG, DMD
AMA: DMD
ASMA: DMD
2) Ειδικά
APCA: mouse-kidney stomach, MeCiCa
AMCA: mouse heart, MeDiCa

ερυθρών προβάτου (Thymune-T, Thymune-M Wellcome), πάντα εις διπλούν. Επί θετικού αποτελέσματος ακολουθούσε τιτλοποίηση μέχρι αρνητικοποίησης του αποτελέσματος.

### Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματά μας φαίνονται στον πίνακα 3. Όπως προκύπτει από αυτά, 25/109 IDDM ασθενείς (ομάδα Α) είχαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα, ενώ στις ομάδες Β και Γ συνολικά μόνο 5 άτομα ήταν ΑΝΑ θετικά. Η διαφορά απέβη στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ , σύγκριση ποιοτικών διαφορών κατά ζεύγη με  $\chi^2$ , μη παραμετρική σύγκριση).

Η κατανομή των τύπων των αντιπυρηνικών ΑΑΣ στους 25 ασθενείς φαίνεται στον πίνακα 4.

Παράλληλα οι 16/25 ΑΝΑ θετικούς, IDDM ασθενείς, παρουσίασαν και άλλους τύπους οργανοειδικών και μη οργανοειδικών ΑΑΣ. Τρεις από τους 25 ΑΝΑ θετικούς είχαν αντισώματα έναντι των μιτοχονδρίων, τρεις έναντι των λείων μυϊκών ινών, δύο έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου και δύο έναντι του μυοκαρδίου (Πίν. 3).

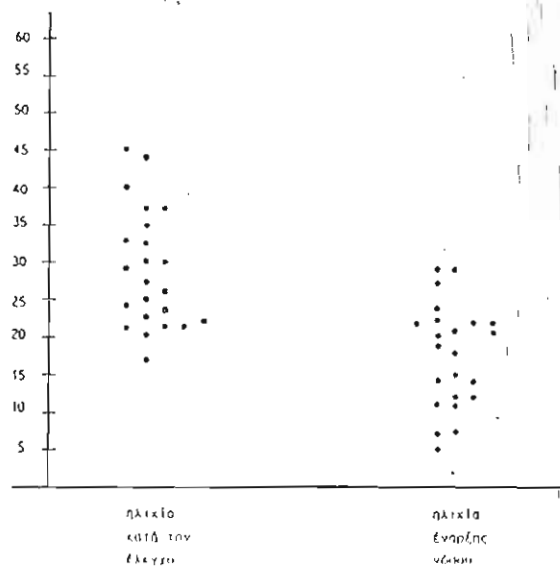
Η επί μέρους εκτίμηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των 25 ΑΝΑ θετικών ασθενών σε

ότι αφορά φύλο, ηλικία, διάρκεια νόσου και ηλικία έναρξης της νόσου δεν διέφερε ουσιαστικά από τα γενικά χαρακτηριστικά όλης της ομάδας Α (Πίν. 5).

Παρατηρείται μόνο μια μικρή μετακίνηση προς τις νεώτερες ηλικίες, σε ότι αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου (Σχ. 1).

Συγχρόνως, 10 IDDM ασθενείς είχαν θετικά αντιθυροειδικά αντισώματα. Οι περισσότεροι από αυτούς (9/10) προέρχονταν από την ομάδα των 25 ΑΝΑ θετικών IDDM αρρώστων (Πίνακας 3).

Στους IDDM ασθενείς με αντιπυρηνικά και αντιθυροειδικά αντισώματα θετικά κυριαρχούσε το αντιμικροσωμιακό ΑΑΣ, ενώ 3/10 είχαν υψηλούς τίτλους αντιθυροειδικών ΑΑΣ. Οι λεπτομέρειες φαίνονται στον πίνακα 6.



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση των ΑΝΑ θετικών IDDM ασθενών σύμφωνα με την ηλικία κατά τον έλεγχο και την ηλικία έναρξης της νόσου.

Πίνακας 3. Επίπτωση μη οργανοειδικών και οργανοειδικών ΑΑΣ στις μελετημένες ομάδες

	ΑΝΑ	α-DNA	AMA	ASMA	APCA	AMCA	ΑΘΑ	
							ΑΤΑ	ΑΜΑ
IDDM	25*	0	3	3	2	2	2	9
NIDDM	4	0	0	0	0	0		0
Υγιείς ενήλικες	1	0	0	0	0	0		0

$p < 0,001$

Πίνακας 4. Τύποι και τίτλοι θετικότητας αντιπυρηνικών αντισωμάτων στους 25 ANA θετικούς IDDM ασθενείς

Ομοιογενής τύπος 13/25	Περιφερικός τύπος 6/25	Στικτός τύπος 10/25	Πυρηνιακός τύπος 2/25
1:160	1:160	1:160	1:40
1:320	1:40	1:40	1:40
1:80	1:40	1:40	
1:320	1:2500	1:40	
1:40	1:40	1:80	
1:40	1:80	1:80	
1:320		1:40	
1:80		1:80	
1:80		1:80	
1:40		1:80	
1:80			
1:40			
1:40			

## Συζήτηση

Η παρουσία ANA θετικών ΑΑΣ στον ορό 25 από τους 109 ασθενείς με IDDM που μελετήθηκαν αποτελεί το σημαντικό εύρημα της μελέτης. Αντίστοιχη μελέτη δεν βρέθηκε στην βιβλιογραφία, ώστε να επιχειρηθεί μια συγκριτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων αυτών.

Οι ασθενείς αυτοί ουδέποτε παραπονέθηκαν για συμπτώματα ή παρουσίασαν σημεία αυτοάνοσης ρευματολογικής νόσου κατά τις επισκέψεις τους στο Διαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο. Η μελέτη των επί μέρους χαρακτηριστικών της ομάδας, σε ότι αφορούσε ηλικία, φύλο και την διάρκεια της νόσου, δεν απέκλινε καθόλου από τα δεδομένα όλης της ομάδας των IDDM ασθενών, παρά την εκ πρώτης όψεως εντύπωση ότι πρόκειται για μικρότερης ηλικίας έναρξης της νόσου άτομα.

Σημαντικό κατά τη γνώμη μας είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους 25 ANA θετι-

Πίνακας 5. Σύγκριση IDDM ασθενών προς ANA θετικούς IDDM ασθενείς

Ομάδες	η	Φύλο	Ηλικία	Διάρκεια νόσου	η.ε. νόσου
IDDM ασθενείς	109	52 ♂ 57 ♀	32,0 ± 10,1 (13-58)	13,0 ± 7,8 (1-31)	18,5 ± 6,8
ANA + IDDM ασθενείς	25	15 ♀ 10 ♂	28,8 ± 7,9	12,0 ± 6,2	16,2 ± 7,5

p > 0.05

Πίνακας 6. Τίτλοι αντιθυρεοειδικών αυτοαντισωμάτων στους IDDM ασθενείς

η	ΑΘΑ	
	ΑΜΑ	ΑΤΑ
1	1:25600	(-)
2	1:16000	(-)
3	1:400	(-)
4	1:400	1:160
5*	1:25600	(-)
6	1:25600	(-)
7	1:400	(-)
8	1:400	(-)
9	1:1600	(-)
10	1:400	(-)

\*Ο ασθενής 5\* παρουσίαζε μόνο αντιμικροσωμιακή αντιθυρεοειδικό αυτοαντίσωμα.

κούς ασθενείς, παρουσίαζαν περισσότερους του ενός, τύπους αντιπυρηνικών αντισωμάτων, δηλαδή συγχρόνως ομοιογενή, περιφερικό και στικτό, ή ομοιογενή και στικτό τύπο, κ.τ.λ.

Είναι γνωστό ότι ο ομοιογενής τύπος ΑΑΣ απαντά στις περισσότερες αυτοάνοσες ρευματολογικές παθήσεις, ο περιφερικός συνήθως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή το σύνδρομο Sjögren, ο στικτός στην ρευματοειδή αρθρίτιδα ή την μικτή νόσο συνδετικού ιστού και ο πυρηνιακός στην ομάδα της συστηματικής προοδευτικής σκλήρυνσης (σκληρόδερμα)<sup>7</sup>.

Το ενδεχόμενο όμως κάποιοι από τους 25 ANA θετικούς ασθενείς να νοσεί υποκλινικά από συστηματικό ερυθηματώδη λύκο δεν φαίνεται πιθανό, γιατί ο έλεγχος όλης της υποομάδας αυτής για αντισώματα έναντι της διπλής έλικας του DNA, απέβη αρνητικός. Εκείνο που δεν μπορεί

να αποκλεισθεί, είναι η πιθανότητα, μερικοί από αυτούς να νοσούν λανθανόντως από ρευματοειδή αρθρίτιδα ή μικτή νόσο συνδετικού ιστού ή ρευματική πολυμυαλγία ή σύνδρομο Sjögren. Επίσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο της εξέλιξης προς την κατεύθυνση αυτή, μέρους των πασχόντων. Εξ άλλου η πολυνευρίτιδα και οι μυοπαθητικού τύπου εκδηλώσεις των IDDM ασθενών είναι δυνατόν να αλλοιώσουν και να συγκαλύπτουν τις κλινικές εκδηλώσεις μιας ήπιας αυτοάνοσης ρευματολογικής νόσου, ώστε να λανθάνει επί μακρόν. Σ' αυτό το σημείο δεν πρέπει να ξεχνάμε τις επιγενείς (δευτεροπαθείς) διαταραχές του αμυντικού μηχανισμού που είναι γνωστές στον IDDM, οι οποίες επίσης θα μπορούσαν να αλλοιώσουν την κλινική εικόνα, να βραδύνουν ή να καταστραφούν την εκδήλωση ενός συστηματικού αυτοάνοσου ρευματολογικού προβλήματος.

Η παρουσία στον ορό ορισμένων ANA θετικών ασθενών, αντισωμάτων έναντι λείων μυικών ινών ή και των μιτοχονδρίων και η παρατήρηση ότι τα περισσότερα οργανοειδικά ΛΑΣ αφορούσαν ορούς ασθενών που ήσαν ήδη θετικοί στα μη οργανοειδικά, θέτει την υπόνοια μιας πολυδιάστατης αυτοάνοσης διαδικασίας σε ορισμένους από αυτούς.

Το γεγονός δε ότι 4/10 ANA θετικούς IDDM ασθενείς με θετικά αντιθυροειδικά αυτοαντισώματα είχαν υψηλούς τίτλους αντιθυροειδικών αντισωμάτων έναντι των μικροσωμίων καθιστά επιβεβλημένο τον έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης και του θυροειδή αδένος.

Μερικά από τα ερωτηματικά που προκύπτουν από αυτές τις παρατηρήσεις πιστεύουμε ότι θα απαντηθούν με τον σχεδιασμό μακροχρόνιας παρακολούθησης και καταγραφής όλου του δυνατού αυτοάνοσου ορολογικού προφίλ ANA θετικών IDDM ασθενών. Με αυτό τον τρόπο θα αναφανεί, αν τα αυτοαντισώματα αυτά αποτελούν παροδικά ευρήματα μετά από κάποια επιγενή αντιγονική πρόκληση ή αν σε ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς αποτελούν πρόδρομες εκδηλώσεις συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος, οπότε και θα έχουν παθογενετική ή και προγνωστική αξία.

Προς την ίδια κατεύθυνση η μελέτη συγγενών πρώτου βαθμού θα δώσει πληροφορίες για πιθανή προδιαθεσική υποδομή οικογενούς χαρακτηρισμού. Σε αυτή την περίπτωση, η ανοσογενετική μελέτη ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και θετικά αντιπυρηνικά αντισώ-

ματα θεωρείται επιβεβλημένη.

## Abstract

*Boura P, Manes X, Zacharioudaki E, Chagiahmet A, Papazoglou N, Tsapas G.* Incidence of autoantibodies in IDDM patients. *Hellen Diabetol Chron* 1991; 2: 102-107.

Different organ-specific autoantibodies have been described in the sera of IDDM patients, either expressing the presence of organ-specific autoimmune disease, or subclinically. The purpose of the present study has been to ask for non-organ specific autoantibodies in IDDM patients and its possible correlation to rheumatological autoimmune disease. We screened 189 sera from IDDM patients who formed the following groups: A) 109 IDDM patients, mean age  $32 \pm 10,1$  years old, mean disease duration  $13 \pm 7,8$  years. B) 50 NIDDM patients, mean age  $63 \pm 9,7$  years old, mean disease duration  $11,9 \pm 6,8$  years. C) 30 healthy adults, mean age  $47,7 \pm 17,9$  years old. Group B and C were used as controls. By the method of indirect immunofluorescence and haemagglutination, the following autoantibodies were studied: a) non-organ specific: antinuclear (ANA), anti-ds DNA, anti-mitochondrial (AMA), anti-smooth muscle (ASMA), b) organ-specific: anti-parietal cell (APCA), antimyocardial (AMCA), anti-thyroid (AΘA, both anti-thyroglobulin-ATA-, antimicrosomal-AMA-). Our results showed that: 1) There were 25 ANA + (positive) IDDM patients. In this subgroup of ANA + patients there were 3 positive for AMA, 3 positive for ASMA, 2 positive for APCA, 2 positive for AMCA and 9 positive for AΘA. In 4/25 patients ANA titers were very high, as well as in 3/9 patients AΘA titers were very high. A long-term follow-up and screening of these ANA + IDDM patients shall reveal if they are rheumatologically predisposed, or subclinically suffering, or even if these autoantibodies, are occasional findings after an accidental antigenic challenge.

## Βιβλιογραφία

1. *Morris PJ.* Complications of diabetes: Possible developments for the future. *Transpl Proc* 1986; XVII (6): 1473-1477.
2. *Eisenbarth GS.* Autoimmune serology in type I diabetes and the Prediabetic state. *IDF Bul* 1990; XXXV (2):

- 40-43.
3. *Chapel H, Haeney M.* Essentials of clinical Immunology, 2nd Ed Blackwell Scientific Publications. Oxford, London, Edinburgh 1988; 362-381.
  4. *Mac Cuish AC, Barnes EW, Irvine WJ, Duncan LJP.* Antibodies to pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetics with coexistent autoimmune disease. *Lancet* 1974; ii: 1529-31.
  5. *Roitt I.* Autoimmunity and autoimmune disease. In Roitt I.M. et al. eds, 2nd ed. Immunology. Gower Medical Publishing London, 1989; 23: 1-23.4.
  6. *Tsokos GC, Gorden P, Antonovych T, Wilson CB, Balow JE.* Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to autoantibody to insulin receptors. *An Int Med* 1985; 102: 176-181.
  7. *Reichlin MA.* Antinuclear antibodies. In Kelly WN, et al eds, 2nd ed. Textbook of Rheumatology, Saunders Publ Philadelphia 1985: 690-707.

Λέξεις ευρετηρίου

Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM), μη οργανοειδικά αυτοαντισώματα, αυτοανοσία.