

## Laste ja täiskasvanute 1. tüüpi diabeet Eestis: HLA-DQB1 alleelid ja haigusseoselised autoantikehad

Tarvo Rajasalu<sup>1,2</sup>, Liina Salur<sup>2</sup>, Ülle Einberg<sup>3</sup>, Vallo Tillmann<sup>4</sup>, Raivo Uibo<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi sisekliinik, <sup>2</sup>TÜ üld- ja molekulaarpatoloogia instituut, <sup>3</sup>Tallinna Lastehaigla, <sup>4</sup>TÜ Kliinikumi lastekliinik

diabeet, HLA, autoantikeha

**Esimest tüüpi diabeet võib manifesteeruda igas vanuses. Aastatel 2001–2003 esmaselt haigestunud patsientide uuring näitas, et uutest 1. tüüpi diabeedi juhtudest Eestis on täiskasvanute osakaal ligikaudu 50%. Geneetilise riski ja kaitsega seotud HLA II klassi genotüüpide jaotuvus oli lastel ja täiskasvanud haigetel sarnane. Kõiki põhilisi 1. tüüpi diabeediga seotud autoantikehi esines lastel sagedamini kui täiskasvanutel ning suuremal osal haigestunud lastest olid vähemalt kolm autoantikehade testi positiivsed. Samas olid vähemalt kaks 1. tüüpi diabeedi diagnoosi kinnitavat autoantikeha leitavad ka enamikul täiskasvanud patsientidest. Kõige suurem diagnostiline tundlikkus oli nii lastel kui ka täiskasvanutel glutamaadi dekarboksülaasi ja türosiini fosfataasi vastaste autoantikehade (vastavalt GADA ja IA-2A) kombineeritud testimisel.**

Esimest tüüpi diabeet on krooniline autoimmuunhaigus, mida iseloomustab rakulise immuunsuse mehhanismide poolt vahendatud kõhunäärme  $\beta$ -rakkude hävimine ja püsiv insuliinravi vajadus. Haiguse patogenees on mitmeteguriline, hõlmates ühelt poolt geneetilist eelsoodumust, mis on suures osas määratud HLA II klassi geenialleelidega, ja teiselt poolt ebaselgeid haigust vallandavaid keskkonnamõjureid (viirused, toitumistegurid). Esimest tüüpi diabeedi asümptomaatiline prodromaalperiood võib kesta aastaid ja juba selles faasis on leitavad haigusspetsiifilised autoantikehad, mille hulka kuuluvad saarekeste rakkude vastased antikehad (ICA), antikehad glutamaadi dekarboksülaasi (GADA), türosiini fosfataasi (IA-2A) ja insuliini (IAA) vastu. Seega on haigusseoseliste autoantikehade leiul, eriti kui esinevad kaks või enam autoantikeha, kindel prognoosiväärtus (1).

Enamik 1. tüüpi diabeedi esmashaigestumuse epidemioloogilisi uuringuid põhineb alla 15 a vanuses haigestunud patsientide andmetel ja selles earühmas on kogu maailmas täheldatav püsiv esmashaigestumuse kasvu trend (2). Eesti kohta pärinevad põhjalikumad uuringud 1990. aastatest, kui esmashaigestumuskordaja oli 12,3

alla 15 a laste vanuserühmas 100 000 inimaasta kohta (3). Aastatel 1999–2003 ulatus see näitaja samas vanuserühmas aga juba 14,9ni (4). Samas on teada, et kuni 50%-l juhtudest avaldub 1. tüüpi diabeet alles täiskasvanueas ja võib esineda isegi vanemaealistel isikutel (5). Esimest tüüpi diabeedi geneetilisi ja immuunmarkereid on selles vanuserühmas võrdlemisi vähe uuritud. Diabeedi autoantikehi määramises leitakse täiskasvanutel oluliselt harvem insuliinivastaseid autoantikehi (IAA), kuid ka teiste autoantikehade levimus on võrreldes lapseeas haigestunud patsientidega väiksem (5). Mõned immunogeneetilised uuringud viitavad sellele, et täiskasvanueas ei ole HLA poolt määratud geneetilise eelsoodumuse mõju nii suur kui lapseeas (5, 6). Eestis on HLA II klassi alleele uuritud lapseeas haigestunud 1. tüüpi diabeediga patsientidel ning on leitud, et HLA riski- ja kaitsvate alleelide jaotus haigetel lastel vastab teistes populatsioonides saadud tulemustele (7).

Artiklis on käsitletud võrdlevalt lapse- ja täiskasvanueas alanud 1. tüüpi diabeeti Eesti rahvastikus. Hinnatud on põhilisi haigusrisiki määravaid HLA-allelele HLA-DQB1 lookuses, samuti autoantikehade levimust. Uuringu tulemused annavad

ülevaate peamiste immunoloogiliste markerite struktuurist lapse- ja täiskasvanueas alanud 1. tüüpi diabeedi korral ning on olulised kliinilise praktika seisukohalt, eriti 1. tüüpi diabeedi diagnoosimisel täiskasvanueas.

### Uuritavad ja meetodid

Patsientide rühm hõlmas 93 isikut esmase 1. tüüpi diabeediga, kelle haigus diagnoositi aastatel 2001–2003 kahes suuremas lapsi ja täiskasvanuid teenindavas kõrgema etapi raviasutuses Tartus ja Tallinnas. Nende hulgas oli 44 last ja noorukit (21 poissi ja 23 tüdrukut) vanuses 2–18 a (keskmine vanus ja standardhälve  $10,6 \pm 4,6$  a) ning 49 täiskasvanut (23 meest ja 26 naist) vanuses 20–62 aastat (keskmine vanus ja standardhälve  $33,3 \pm 10,4$  a). Haigus diagnoositi tüüpiliste haigusnähtude ja anamneesi alusel (kehakaalu langus, janu, polüuuria, ketoos ja insuliinravi vajadus). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle kliiniline leid viitas 2. tüüpi suhkurtõvele (ülekaal, metaboolse sündroomi tunnused ja insuliinravi vajaduse puudumine) või kellel võis anamneesi alusel kahtlustada kõhunäärme haigusest, eelkõige kroonilisest pankreatiidist tingitud diabeeti. Vereproovid koguti ühe nädala jooksul pärast haiguse diagnoosimist.

Kontrollrühma moodustasid 143 last vanuses 1–15 a (keskmine vanus ja standardhälve  $11,1 \pm 2,8$  a) ning 21 täiskasvanut vanuses 21–64 a (keskmine vanus ja standardhälve  $45,6 \pm 12,0$  a). Kontrollrühma lastest olid 122 isikut terved koolilapsed vanuses 9–15 a. Ülejäänud 21 lapselt ja kõigilt täiskasvanutelt koguti vereproovid pärast nende hospitaliseerimist TÜ Kliinikumi kirurgiakliinikusse plaaniliseks operatiivseks raviks. Kontrollisikutel ei esinenud vereproovide võtmise ajal ägedat haigust, samuti ei olnud kellelgi diagnoositud diabeeti.

Uuringu kiitis heaks TÜ inimuuringu eetika komitee ja uuritavad (laste puhul ka nende vanemad) andsid uuringus osalemiseks oma informeeritud nõusoleku.

HLA alleelid DQB1 lookuses määrati hübriidsatsioonireaktsiooniga, kasutades lantaniididega märgistatud oligonukleotiidseid sonde ja fluoromeetrist

detekteerimist (8). Testimine toimus TÜ ÜMPI immunoloogia laboris ning hõlmas HLA-DQB1 alleele \*02, \*0302, \*0301, \*0602 ja \*0603. Samas laboris määrati immunofluorestsentsmeetodil saarekestete rakkude vastaseid antikehi (ICA), kasutades antigeensubstraadiks inimese pankreasekude. Seerumi lahjenduse lõpptiitred võrreldi rahvusvahelise standardseerumiga ja tulemused väljendati JDFi ühikutes, defineerides positiivseks tulemuseks 8 JDFi ühikut.

Glutamaadi dekarboksülaasi, türosiini fosfataasi ja insuliini vastaseid antikehi (vastavalt GADA, IA-2A ja IAA) määrati radioimmunopretsipitatsiooni meetodil Saksamaa Greifswaldi Ülikooli patofüsioloogia instituudis. Analüüsides positiivsuse piiriks võeti labori tervete kontrollrühma 98. protsentiil, mis oli GADA jaoks 2,14 KU/l, IA-2A jaoks 0,53 KU/l ja insuliini jaoks 55,37  $\mu$ U/l. Greifswaldi Ülikooli labor osaleb rahvusvahelises diabeedi autoantikehade standardimise programmis (DASP).

Statistiline andmetöötlus teostati programmiga Graphpad InStat. HLA-alleelide ja autoantikehade levimuse erinevust rühmade vahel võrreldi Fisheri testiga. Patsientide ja tervete kontrollisikute HLA-genotüüpide levimuse võrdlemisel arvutati šansside suhe. Antikehade taset erinevates rühmades võrreldi Manni-Whitney testiga. Statistiliselt oluliseks peeti  $p < 0,05$ .

### Tulemused

HLA genotüüpidest määrati kõige enam levinud HLA-DQB1 alleele, mis suurendavad 1. tüüpi diabeedi riski (\*02 ja \*0302) või on seotud kaitsega selle haiguse eest (\*0301, \*0602, \*0603). On leitud, et nende DQB1-alleelide genotüpeerimine sobib hästi summaarse haigusrisi iseloomustamiseks (8). Suur risk on seotud heterosügootse kombinatsiooniga HLA-DQB1 \*0302/02. Mõõdukat riski kannab genotüüp DQB1 \*0302/x, kus x tähistab defineerimata alleeli. Riski vähesese suurenemisega on seotud genotüübid DQB1 \*0302/0301, \*0302/0602 ja \*0302/0603 (DQB1 \*0302 kombinatsioonid kaitsvate alleelidega), samuti

**Tabel 1. Esimest tüüpi diabeedi haigusrisk HLA-DQB1 genotüüpide levimuse (%) alusel**

HLA genotüüp	Patsiendid n = 93	Kontrollisikud n = 164	Šansside suhe	95% usaldus- vahemik
Riski suurenemine				
suur	22,6	3,6	7,68	2,97–19,85
mõõdukas	19,4	5,5	4,13	1,77–9,64
vähene	37,6	29,9	1,42	0,83–2,42
Kaitse	20,4	61,0	0,16	0,09–0,3

**Tabel 2. HLA-DQB1 genotüüpide levimus (%) 1. tüüpi diabeediga lastel ja täiskasvanutel**

HLA genotüüp	Lapsed n = 44	Täiskasvanud n = 49
Riski suurenemine		
suur	22,7	22,4
mõõdukas	25,0	14,3
vähene	31,8	42,9
Kaitse	20,5	20,4

Kõik erinevused on statistiliselt mitteolulised.

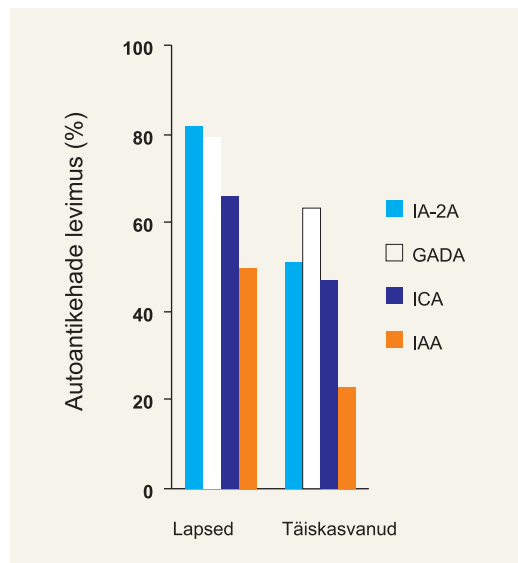
DQB1 \*02/0301 ja \*02/x, kus x tähistab defineerimata alleeli. Kaitsvad genotüübid on DQB1 \*02/0602 ja \*02/0603; DQB1 \*0301/0602, \*0301/0603 ja \*0301/x; DQB1 \*0602/x ja \*0603/x ning DQB1 \*x/x, kus x tähistab defineerimata alleeli. Tabelis 1 on näidatud erineva riskiga seotud genotüüpide sagedus patsientidel ja kontrollisikutel.

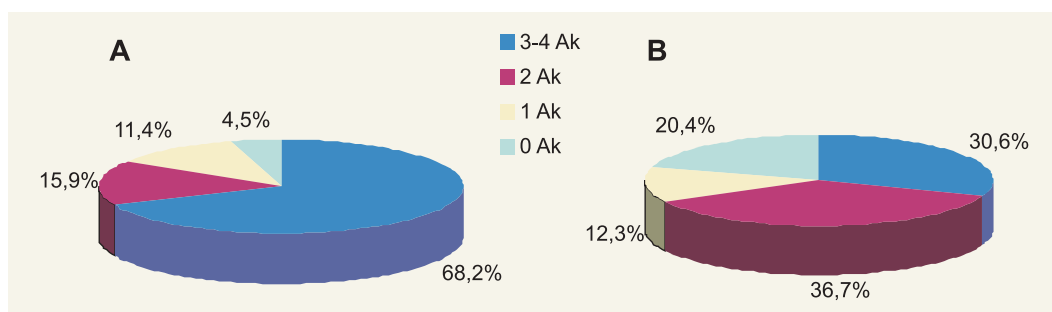
Suurt riski kandvat genotüüpi leiti 22,6%-l 1. tüüpi diabeediga patsiendil, tervetel seevastu oli selle genotüübi levimus vaid 3,6% ( $p < 0,0001$ ). Riski mõõduka suurenemisega seotud alleele esines samuti haigetel oluliselt sagedamini kui kontrollisikutel, vastavalt 19,4%-l ja 5,5%-l ( $p = 0,0011$ ). Patsientidel esines võrreldes tervetega ka mõnevõrra sagedamini riski vähese suurenemisega seotud alleele (vastavalt 37,6%-l ja 29,9%-l), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline ( $p = 0,22$ ). Väga oluline erinevus tuli esile diabeedi riski vähendavate genotüüpide osakaalus. Kui kontrollrühmas esines kaitsvaid genotüüpe 61%-l, siis haigetel oli nende osakaal vaid 20,4% ( $p < 0,0001$ ).

Kui võrreldi erinevate genotüüpide levimust lapse- või noorukieas (vanuses 2–18 a) ja täiskasvanueas (20 a ja vanematel) alanud 1. tüüpi diabeediga patsientidel, siis oli nii suure riskiga seotud kui ka kaitsvate alleelide osakaal mõlemas rühmas praktiliselt võrdne (vt tabel 2). Riski

mõõduka suurenemisega seotud alleele oli lastel mõnevõrra rohkem kui täiskasvanutel ja riski vähese suurenemisega seotud alleele oli täiskasvanutel rohkem kui lastel, kuid need erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Autoantikehadest olid laste uuringurühmas kõige sagedasemad IA-2A (vt jn 1), mida leiti 82,8%-l haigetest. Sellele järgnesid GADA (79,5%), ICA (65,9%) ja IAA (50%). GADA ja/või IA-2A testid olid positiivsed 42 haigel 44st, andes GADA ja IA-2A kombineeritud testimise diagnostiliseks tundlikkuseks 95,5%. Kahel lapsel ei leitud ühtegi antikeha – seega ei parandanud ICA ja IAA määramine selles haigete rühmas kombineeritud testimise diagnostilist tundlikkust. Kooskõlas teiste rahvastike andmetega (5) oli insuliinivastaste autoantikehade levimus kõige suurem alla 7 a laste vanuserühmas, kus IAA test oli positiivne 10 lapsel

**Joonis 1. Haigusseoseliste autoantikehade levimus 1. tüüpi diabeediga laste ja täiskasvanute rühmas.**



Joonis 2. Haigusseoseliste autoantikehade (Ak) arv 1. tüüpi diabeediga laste (a) ja täiskasvanute (b) rühmas.

11-st (90,9%), sealjuures oli 7–18 a laste hulgas IAA levimus vaid 36,4%.

Täiskasvanud patsientidel olid kõige levinumad autoantikehad GADA, mida täheldati 63,3%-l haigetest (vt jn 1). IA-2A leiti 51%-l, ICA 46,9%-l ja IAA 22,9%-l haigetest. Ka selles rühmas oli GADA ja IA-2A testimine diagnostiliselt tundlikum kui teised kahe antikeha kombinatsioonid. 36 haigel 49st (73,5%) esinesid GADA ja/või IA-2A. Kahel patsiendil selles vanuserühmas leiti ainsana IAA ja ühel haigel vaid ICA. 10 haigel 49st olid kõik autoantikehade testid negatiivsed. Eriti sageli puudusid autoantikehad 35 a ja vanematel, kellel 6 juhul 15st olid kõik antikehade testid negatiivsed, samal ajal kui alla 35 a patsientidel ei leitud autoantikehi 4 juhul 34st.

Erinevused lapse- ja täiskasvanueas haigestunud patsientide vahel tulid esile ka autoantikehade arvus (vt jn 2). Kui enamusel lastel võis leida nelja (29,6%) või kolme (38,6%) autoantikeha positiivsust (kokku 3–4 autoantikeha 68,2%-l; vt jn 2a), siis täiskasvanute rühmas oli selliseid haigeid vastavalt 6,1% ja 24,5% (kokku 3–4 autoantikeha 30,6%-l; vt jn 2b;  $p = 0,0004$ ). Täiskasvanute hulgas moodustasid kõige suurema alarühma kahe positiivse autoantikehaga patsiendid (36,7%; vt jn 2b).

Autoantikehade sisalduse võrdlemisel laste ja täiskasvanute rühmas võeti arvesse kõiki positiivseid väärtusi. Tabelis 3 toodud tulemuste alusel on näha, et kui GADA ja IAA tase oli lastel ning täiskasvanutel enam-vähem võrdne, siis IA-2A ja ICA osas esines tendents suuremate väärtuste suunas laste grupis, kuid erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

### Arutelu

Käesolev uurimus on üks väheseid omalaadseid, seejuures esimene Eestis, milles käsitletakse võrdlevalt lapse- ja täiskasvanueas avaldunud 1. tüüpi diabeeti. Uuringusse kaasati kahe aasta vältel (aastatel 2001–2003) esmaselt diagnoositud 1. tüüpi diabeediga patsiente kahest suuremast lapsi ja täiskasvanuid teenindavast kõrgema etapi raviasutusest Tartus ja Tallinnas. Lastel puhul võib eeldada, et uuringurühm hõlmab suuremat osa uuringuperioodil haigestunud lastest. Täiskasvanutel on tõenäolisem, et osal juhtudel diagnoositi ja raviti haigust madalama etapi raviasutustes. Selle uuringu eesmärgiks ei olnud 1. tüüpi diabeedi esmahaigestumuse täpne hindamine erinevates vanuserühmades, kuid uuringurühmade suurus (44 last ja 49 täiskasvanut) võimaldab järeldada, et ka

Tabel 3. Haiguspetsiifiliste autoantikehade sisaldus 1. tüüpi diabeediga laste ja täiskasvanute rühmas

Antikeha	Lapsed		Täiskasvanud	
	Mediaan	Kvartiilide vahemik	Mediaan	Kvartiilide vahemik
GADA (KU/l)	12,0	7,5–37	12,3	8,7–36,3
IA-2A (KU/l)	21,2	4,9–74,2	5,1	1,8–53,6
IAA ( $\mu$ U/l)	260,1	123,3–449,5	311,5	119,5–454,8
ICA (JDFU)	26,0	12–26	11,0	11,0–16,0

Eestis avaldub 1. tüüpi diabeet ligikaudu pooltel juhtudel alles täiskasvanueas. Autoantikehade esinemise alusel leidis ka täiskasvanute rühmas enamikul juhtudel autoimmuunse diabeedi diagnoos kinnitust, seda eriti alla 35 a patsientide hulgas, kuid ka 35 a ja vanematel olid 60%-l juhtudest autoantikehad leitavad. Kõige vanem patsient, kellel esinesid nii GADA kui ka IA-2A, oli 58 a naine.

Kirjanduse andmetel ei ole laste haigestumuses 1. tüüpi diabeeti olulisi erinevusi ja nii oli see ka meie uuringus (tüdrukute ja poiste suhe 0,91). Alates 15. eluaastast aga meeste haigestumus kasvab ning on näiteks Belgia diabeediregistri andmetel üle 15 a meestel 1,6 korda sagedam kui naistel (9). Sellega seoses oli meie täiskasvanute rühmas huvitav täheldada, et meeste ja naiste suhe (0,88) jäi enam-vähem samaks nagu lastel ning ka autoantikeha-negatiivsed patsiendid olid valdavalt mehed (9 juhul 10st). Lõplikke järeldusi esmahaigestumuse võimalike eripärade kohta Eestis ei võimalda meie uuring lühikese uurimisperiodi tõttu siiski teha.

HLA II klassi geenialleelide poolt määratud geneetilise riski võrdlus 1. tüüpi diabeediga patsientidel ja tervete kontrollisikute valimil näitas, et genotüüpide HLA-DQB1\*0302/02 või \*0302/x olemasolu suurendab diabeeti haigestumise riski vastavalt 7,7 ja 4,1 korda ning kaitsvad alleelid vähendavad seda riski 6,3 korda. Lapse- või täiskasvanueas 1. tüüpi diabeeti haigestunud patsientide vahel aga olulisi erinevusi riski-ega kaitsvate genotüüpide levimuses ei esinenud. Tulemus on huvipakkuv, kuna kirjandusest leiab HLA-genotüüpide levimuse kohta täiskasvanud haigetel erinevaid andmeid. Kui osas uuringutes on kirjeldatud diabeedi riski suurendavate genotüüpide osakaalu vähenemist täiskasvanuna haigestunud isikutel (5, 6), siis teised uurijad ei ole täiskasvanute ja laste vahel olulist erinevust leidnud (10).

Autoantikehade testimine näitas glutamaadi dekarboksülaasi ja türosiini fosfataasi vastaste autoantikehade (vastavalt GADA ja IA-2A) kombinatsiooni suurt diagnostilist tundlikkust lapseas haigestunud patsientidel. GADA ja/või IA-2A tõus

leiti 95,5%-l lastest. Kõigi teiste kahe autoantikeha kombinatsioonide diagnostiline tundlikkus oli väiksem. Huvitav on märkida, et ka ühes Saksamaal tehtud uuringus ulatus GADA ja IA-2A kombineeritud testimise diagnostiline tundlikkus 1. tüüpi diabeediga lastel 95%ni (11). Samuti on leitud, et sel kombinatsioonil on 81%ne tundlikkus ja 41%ne prognoosiväärtus suhkruhaigete laste ödedevendade sõeluuringul diabeedi tekke suhtes ning see võib asendada aeganõudvat ja suhteliselt subjektiivset ICA testimist (12). Meie uuringus oli GADA ja IA-2A kombinatsioonil kõige suurem diagnostiline tundlikkus (73,5%) ka täiskasvanueas haigestunud patsientide rühmas ning selleski rühmas ei andnud IAA ja ICA määramine olulist lisainfot. Kui enamusel lastest (68,2%-l) leiti ühel ajal vähemalt kolm autoantikeha, siis täiskasvanute hulgas oli selliseid patsiente vaid 30,6%. See leid võib viidata agressiivsemale autoimmuunsele protsessile lapseas.

Kahel lapsel (4,5%) ja kümnel täiskasvanul (20,4%) ei leitud ühtegi uuritud autoantikehadest. Tuleb märkida, et täiskasvanud patsientidel suureneb diabeedi väärklassifitseerimise võimalus, kuna selles earühmas sageneb järsult haigestumus teistesse suhkurtõve vormidesse, eelkõige 2. tüüpi diabeeti ja alati ei ole võimalik kliiniliste tunnuste alusel diabeedi erinevaid patogeneetilisi vorme eristada. Ka kirjanduse andmetel ei leita 10–30%-l juhtudest 1. tüüpi diabeedi kliinilise pildiga täiskasvanutel diagnoosi kinnitavaid autoantikehi (5, 13). Siiski ei pruugi autoantikehade puudumine tähendada diabeedi mitteautoimmuunset geneesi. Näiteks on autoantikehadeta haigetel leitud diabeedispetsiifilist rakulist immuunvastust (14). Diabeedi diferentsiaaldiagnostika teeb veelgi keerulisemaks asjaolu, et täiskasvanutel esineb 1. tüüpi diabeeti, mille puhul  $\beta$ -rakkude kahjustus süveneb aeglaselt ja insuliinisõltuvus kujuneb välja alles poole aasta või isegi aastate jooksul pärast diabeedi diagnoosimist. Nendele haigetele on iseloomulik tüüpiliste autoantikehade, eriti GADA esinemine ja seda diabeedi vormi on kirjanduses hakatud nimetama latentseks täiskasvanute autoimmuunseks diabeediks (ingl k lühend LADA)

(10, 13). Ka meie leidsime üksikudel juhtudel diabeedi autoantikehi üle 35 a patsientidel, kes ei olnud haiguse alguses insuliinravi vajanud ja kelle haigus vastas LADA kriteeriumidele. Täiendava meditsiinilise probleemina on viimastel aastakümnetel esile kerkinud 2. tüüpi diabeedi esinemine lapse- ja noorukieas, seda eriti ühiskonna heaolu kasvu tingimustes (15). Kuna diabeedi erinevate patogeneetiliste tüüpide diferentsiaaldiagnostika on oluline ravi planeerimise seisukohast, siis on autoantikehade kui diagnostiliste markerite määramisel kliinilises praktikas oma kindel koht. Meie uurimuse tulemused tõstavad esile eelkõige GADA ja IA-2A testimise otstarbekust. Arvestades GADA ja IA-2A levimust Eesti haigetel ja nende autoantikehade prognoosiväärtust tervetel isikutel (1, 11, 12), saab GADA ja IA-2A teste rakendada ka 1. tüüpi diabeedi söeluuringutes, eriti suhkruhaigete esimese astme sugulastel.

## Järeldused

- Esimest tüüpi diabeet manifesteerub ka Eestis

suhteliselt sageli alles täiskasvanueas.

- HLA-DQB1 riski- ja kaitsvate alleelide poolt määratud geneetiline mõju on lapse- või täiskasvanueas alanud haiguse korral sarnane.
- GADA ja IA-2A kombineeritud määramine on 1. tüüpi diabeediga haigetel diagnostiliselt väga tundlik ning aitab seetõttu kinnitada 1. tüüpi diabeedi diagnoosi kliinilises praktikas.

## Tänuavaldus

Täname kõiki arste, ödesid ja laborante, kes andsid oma panuse uuringumaterjali kogumisel. Eriline tänu kuulub dr Pille Rudenkole, kes kaasas uuringusse 18 patsienti, samuti Igor Grudkinile abi eest uuringumaterjali laborisse saatmisel. Autoantikehade määramise eest täname dr Michael Schlosserit Saksamaa Greifswaldi Ülikooli patofüsioloogia instituudist. Statistilise analüüsi kriitilise hindamise eest täname Pille Kooli.

Tööd on toetanud Eesti Teadusfond (grant 6514) ja TÜ arstiteaduskonna molekulaarse ja kliinilise meditsiini keskus.

## Kirjandus

1. Devendra D, Liu E, Eisenbarth G. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004;328:750–4.
2. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395–1403.
3. Podar T, Solntsev A, Karvonen M, Padaiga Z, Brigis G, Urbonaitė B, et al. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3: B17–20.
4. Tillmann V, Kulakova N, Heilman K, Einberg U. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Estonia 1983–2003. *Pediatr Diabetes* 2004;5:23.
5. Sabbah E, Savola K, Ebeling T, Kulmala P, Vähäsalo P, Ilonen J, et al. Genetic, autoimmune and clinical characteristics of childhood- and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1326–32.
6. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, et al. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;90(6):2242–50.
7. Adojaan B, Podar T. Lapseeas alanud insuliinõltuva suhkurtõve immunoloogilised ja geneetilised tegurid Eestis. *Eesti Arst* 1998;(6):488–91.
8. Ilonen J, Reijonen H, Herva E, Sjöroos M, Iltia A, Lovgren T, et al. Rapid HLA-DQB1 genotyping for four alleles in the assessment of risk for IDDM in the Finnish population. The Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1996;19(8):795–800.
9. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 2002;25:840–6.
10. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150–7.
11. Strebelow M, Schlosser M, Ziegler B, Rjasanowski I, Ziegler M. Karlsburg Type 1 diabetes risk study of a general population: frequencies and interactions of the four major type 1 diabetes-associated autoantibodies studied in 9419 schoolchildren. *Diabetologia* 1999;42:661–70.
12. Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vähäsalo P, Karjalainen J, Löppönen T, et al. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *J Clin Invest* 1998;101:327–36.

13. Hosszafalusi N, Vatay A, Rajczy K, Prohaszka Z, Pozsonyi E, Horvath L, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care* 2003;26:452–7.

14. Lohmann T, Sessler J, Verlohren HJ, Schroder S, Rotger J, Dahn K, et al. Distinct genetic and immunological features in patients with onset of IDDM before and after age 40. *Diabetes Care* 1997;20(4):524–9.

15. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116(2):473–80.

## Summary

### Type 1 diabetes in Estonian children and adults: HLA-DQB1 alleles and disease-associated autoantibodies

**Objective.** The aim of the study was to compare the genetic risk defined by HLA-DQB1 alleles and the disease-associated autoantibodies in Estonian children and adult patients with new-onset type 1 diabetes (T1D).

**Methods.** The study involved 44 children and adolescents 2–18 years of age and 49 adults 20–62 years of age with new-onset T1D, seen in two main hospitals in 2001–2003 in Estonia, and 164 healthy controls. HLA-DQB1 genotyping included alleles \*02, \*0302, \*0301, \*0602 and \*0603. The patients and the controls were classified into four risk groups (high, moderate, low and decreased risk) based on combinations of the alleles predisposing to T1D (\*02, \*0302) or protecting from the disease (\*0301, \*0602 and \*0603). In all patients islet cell antibodies (ICA), autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GADA), tyrosine phosphatase (IA-2A), and insulin (IAA) were determined.

**Results.** The high risk genotype was present in 22.6% of the patients and 3.6% of the controls ( $p < 0.0001$ ). Of the patients 19.4% and of the controls 5.5% carried moderate risk genotypes ( $p = 0.0011$ ).

There was no significant difference in the prevalence of low risk genotypes between the patients and the controls. However, decreased risk (protective) genotypes were present in 61% of the control subjects vs. 20.4% of the patients ( $p < 0.0001$ ). Comparison of the prevalence of high, moderate and low risk and protective genotypes in the patients with disease onset in childhood or adulthood revealed no differences between the groups. In children with T1D the prevalence of IA-2A, GADA, ICA and IAA was 81.8, 79.5, 65.9 and 50%, respectively. Among the adults 51, 63.3, 46.9 and 22.9% of the patients had IA-2A, GADA, ICA and IAA, respectively. Diagnostic sensitivity for T1D, using the combined testing of IA-2A and GADA, was 95.5% in the children and 73.5% in the adults.

**Conclusions.** The manifestation of T1D is rather common also in adults in Estonia. The genetic risk for T1D defined by HLA-DQB1 alleles is similar in young- and adult-onset disease. Combined testing of GADA and IA-2A may help to confirm the diagnosis of T1D in clinical practice, especially in adults.

tarvo.rajasalu@kliinikum.ee