



# Immunológiai vizsgálatok az endokrin rendszer betegségeiben

*Dr Gergely Péter*  
*egyetemi tanár*



## Autoimmun endokrin betegségek

### **Önálló betegségek**

1 típusú diabetes mellitus (T1DM)

Autoimmun thyreoiditisek

Graves-Basedow kór

Autoimmun (idiopathiás) Addison kór

Hypogonadismus/korai petefészek elégtelenség (POF)

Azoospermia

Autoimmun (idiopathiás vagy primer) hypoparathyreosis

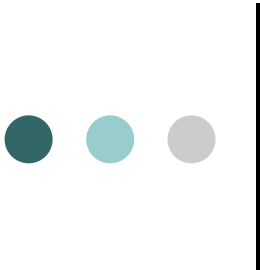
Autoimmun hypophysitis

### **Kombinált szindrómák**

Polyglanduláris autoimmun szindróma I típus (PAS I)

Polyglanduláris autoimmun szindróma II/III típus (PAS II/III)

Egyéb, ritka autoimmun betegségek endokrin zavarral (pl. IPEX, POEMS, stb.)



## Autoimmun betegségek, melyek gyakran járnak együtt az autoimmun endokrin betegségekkel (az endokrin betegségek társulásán kívül)

- **Egyéb szervspecifikus autoimmun betegségek:**
  - autoimmun hepatitisek
  - coeliakia (gluten érzékenység)
  - myasthenia gravis
  - autoimmun gastritis és/vagy anaemia perniciosa
  - vitiligo
  - alopecia areata/totalis
- **Szisztémás autoimmun betegségek:**
  - rheumatoid arthritis (RA)
  - szisztémás lupus erythematosus (SLE)
  - Sjögren szindróma
  - scleroderma



## Autoantitestek endokrin autoimmun betegségekben

1. **T1DM:** glutaminsav dekarboxiláz 65 (GAD 65) szigetsejt antitest (ICA)  
inzulin autoantestek (IAA)  
IA2 tirozin foszfatáz-szerű protein elleni antitestek
2. **Pajzsmirigy autoimmun betegségek:** TPO antitestek  
thyreoglobulin antitestek  
TSH receptor (TSHR) antitestek
3. **Autoimmun Addison kór:** mellékvesekéreg antitestek (ACA) (= 21-hidroxiláz [CYP21] elleni antitestek)
4. **Hypogonadismus:** szteroid sejt antitestek (SCA) (= 17 $\alpha$ -hidroxiláz és SCC [= koleszterin „side chain cleavage”; P450scc] antitestek)
5. **Autoimmun hypoparathyreoidismus:** Ca-érzékelő receptor (CaSR) és NALP5 (= „NACHT Leucine-rich-repeat Protein 5) antitestek
6. **Azoospermia:** spermium antitestek



## Autoantitestek szerepe diabetesben

Az I. típusú diabetes (T1DM) az összes diabetes kb 10-15%-a. Lényege a T sejtek által okozott béta-sejt destrukció.

Marker autoantitestek:

**ICA** – IIF módszerrel

**Inzulin (IAA)** - immunesszé

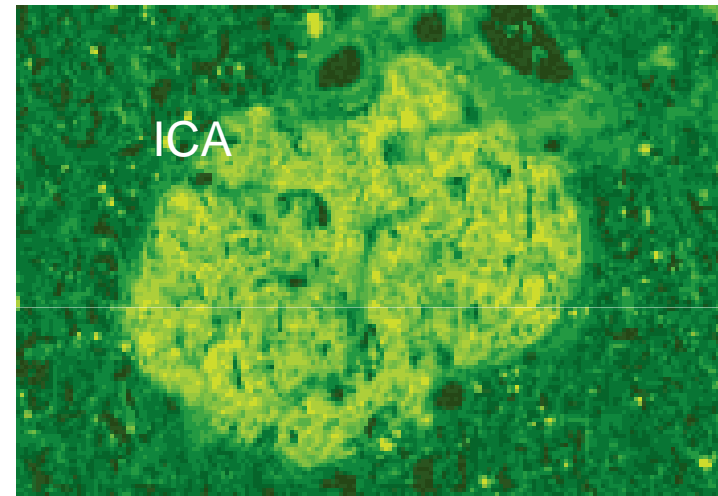
**GAD 65 (GADA)** - immunesszé

**IA2 (IA2A) (ICA 512)** – immunesszé

Cink T8 transzporter (ZnT8)

Továbbiak:

GAD 67, IA2 $\beta$ A (phogrin), HSP 60 (hősokk fehérje 60 kDa), GM2-1, DNS topozomeráz II, stb.





## Szigetsejt elleni autoantitestek specificitása és szenzitivitása (*Winter & Schatz, 2011*)

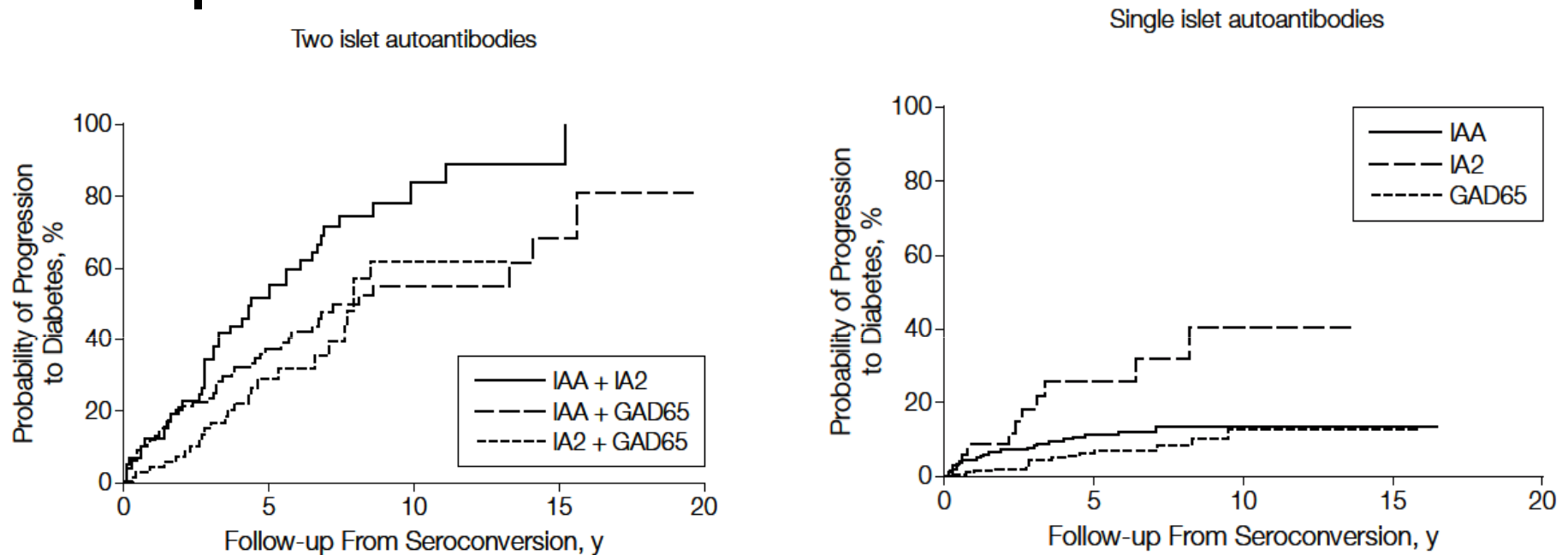
<b>Antitest</b>	<b>Szenzitivitás*</b>	<b>Specificitás</b>
ICA	70%–80%	99%
GAD	70%–80%	97%–98%
IA-2A	60%	97%–98%
IAA	60%**	95%

---

\* Friss T1DM betegekben

\*\* Gyermekekben (ez az antitest ritka felnőttekben)

## Az IAA, IA2 és GAD65 pozitivitás, mint T1DM prediktív tényező



Az autoantitestek jelenléte, mint prognosztikai tényező (többszörös és egyszeres antitest pozitívitás esetén) (Ziegler és mtsai, 2013) – 3 nagy kohorsz vizsgálat alapján: USA (1993-2006 között), Finnország (1994-2009), Németország (1989-2006) összesen 13377 gyermekben.

**Az inzulin, IA2, ill. GAD65 elleni antitestek előfordulása prediktív értékű. Két antitest pozitívítása esetén: >90%, egy esetén 20% az T1DM bekövetkezte.**



## Az autoantitestek jelenléte speciális alcsoportok definiálására is alkalmas

Ilyen alcsoport a **LADA** (Látens Autoimmun Diabetes Felnőttekben [„of Adults’’]). Ezekben a – többnyire fiatal felnőttekben – jelentkező T2DM-ben szigetsejt (GAD65 és/vagy IA2) antitesteket lehet kimutatni. Bizonyítható a béta sejtek elleni immunreakciói és az inzulinhiány miatt inzulinpótlásra szorulnak.

- A GAD65 és IA2 antitest meghatározás friss T2DM-ben alkalmas a LADA kiszűrésére.
- A tartósan inzulint kapó T2DM betegek kb. 5-10%-a GAD65 és/vagy IA2 antitest pozitív – ennek a klinikai jelentősége még nem ismert.
- Itt említjük meg a ritka inzulin autoimmun (Hirata) szindrómát, melyre a spontán hypoglycaemiák és az inzulin antitestek jelenléte jellemző.





## A T1DM antitestek gyakorlati jelentősége

- Autoantitest (ICA) meghatározás ajánlott diabeteses egyén pancreas donor hozzátartozójában.
- Autoantitest rutinszerű meghatározás T1DM-ben nem ajánlott – kivéve a klinikai vizsgálat céljait.
- Autoantitestek rutinszerű meghatározása T2DM-ben (LADA alcsoport szűrésére) nem ajánlott.

*(Sacks és mtsai, 2011: ADA Position Statement)*



## Autoimmun pajzsmirigy betegségek

<b>Betegség</b>	<b>autoantitest pozitivitás</b>
Hashimoto thyreoiditis	TPO/TG ++
Fokális thyreoiditis	TPO/TG ++
Atrófiás thyreoiditis (primer nyxoedema)	TPO/TG ++
Postpartum thyreoiditis	TPO/TG ±
Néma thyreoiditis	TPO/TG ±
Graves-Basedow kór	TSHR ++, TPO/TG +



## Graves-Basedow kór (GD)

A betegség lényege a TSH receptor elleni autoantitestek által okozott pajzsmirigy túlműködés.

A jelenlegi 2., 3. generációs immunoesszék igen megbízhatóak.

A TSHR antitest teszt szenzitivitása gyakorlatilag 100% (azaz minden GD betegben kimutathatók. Az átlagnépességben előfordulása csupán 1-2%, pajzsmirigy betegekben azonban 6-10%, vagyis specificitása 90-94%).

- Pajzsmirigy műtét (subtotalis thyreoidectomia), metimazol/propiltiouracil kezelés jelentősen csökkenti a titert, illetve negatív tesztet eredményez

- Rádijód kezelés viszont emeli a titert

Graves orbitopathiában (exophthalmusban) előfordulása kb 69%.

A postpartum thyreoiditis gyakran indul hyperthyreosisal, de ilyenkor a TSHR antitest negatív.

A Hashimoto és vele rokon thyreoiditisekben 6-10%-ban lehet pozitív TSHR antitestet kimutatni, azonban a pozitivitás alacsony titerű.

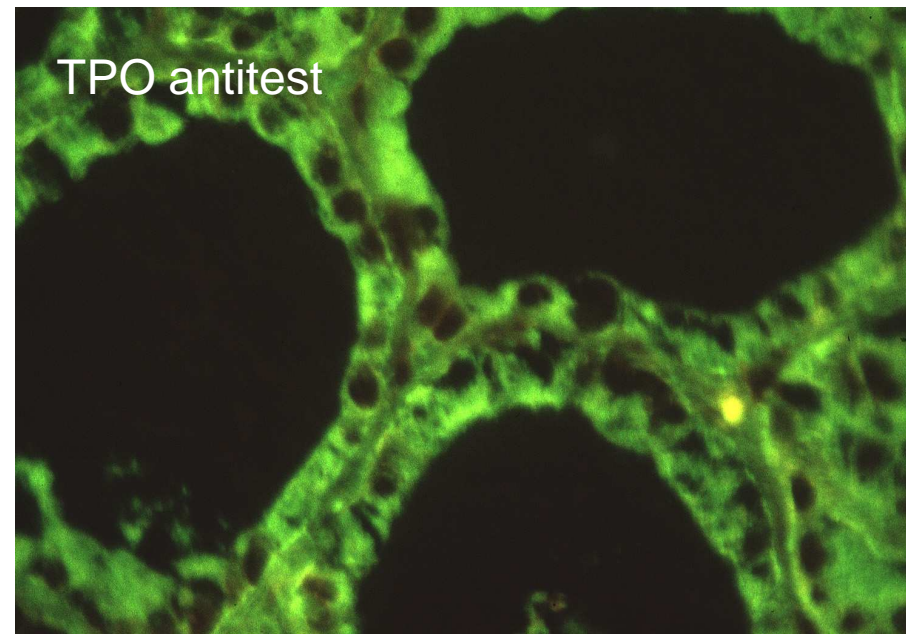
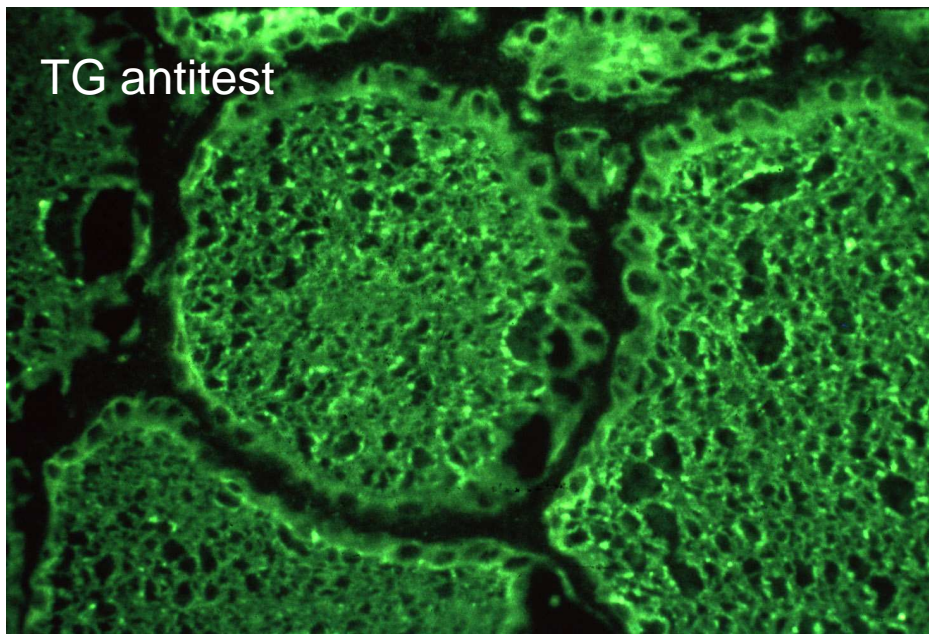


## Autoimmun thyreoiditisek

### Két jellemző autoantitest:

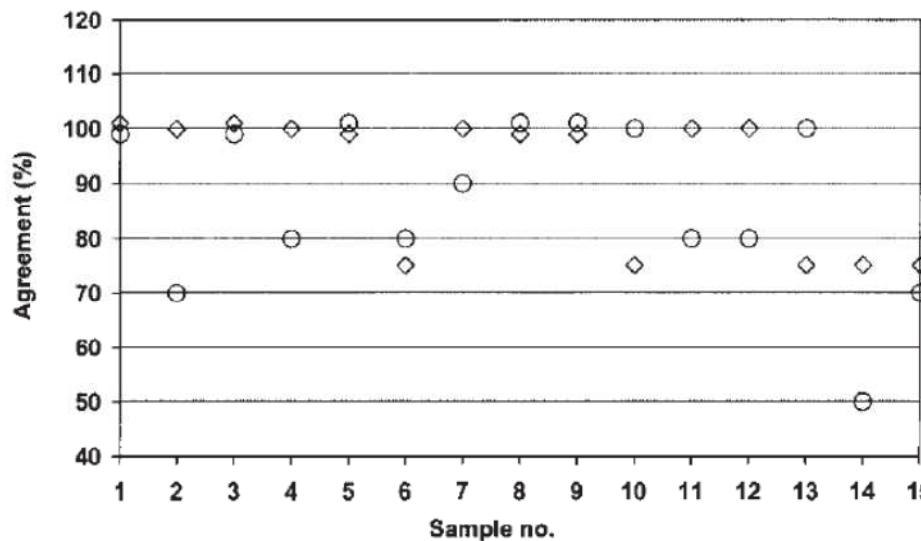
1. Thyreoidea peroxidáz (TPO; régebben: antimikroszómális) antitest
2. Thyreoglobulin (TG) elleni antitest

A TPO antitest egyúttal citotoxikus (azaz a T sejtek mellett hozzájárul a sejtdestrukcióhoz)

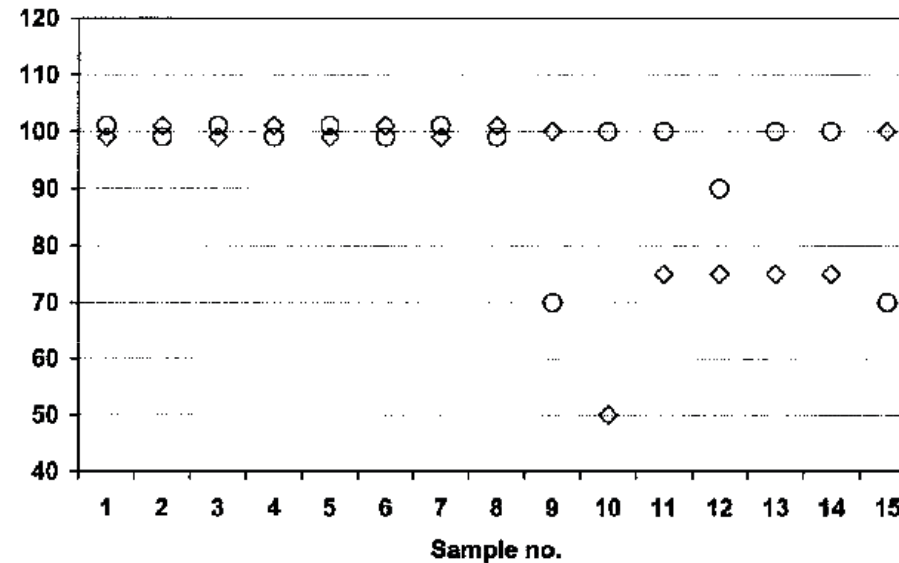




## IIF (○) és immuneszfé (◇) módszerek összehasonlítása



Thyreoglobulin antitestek

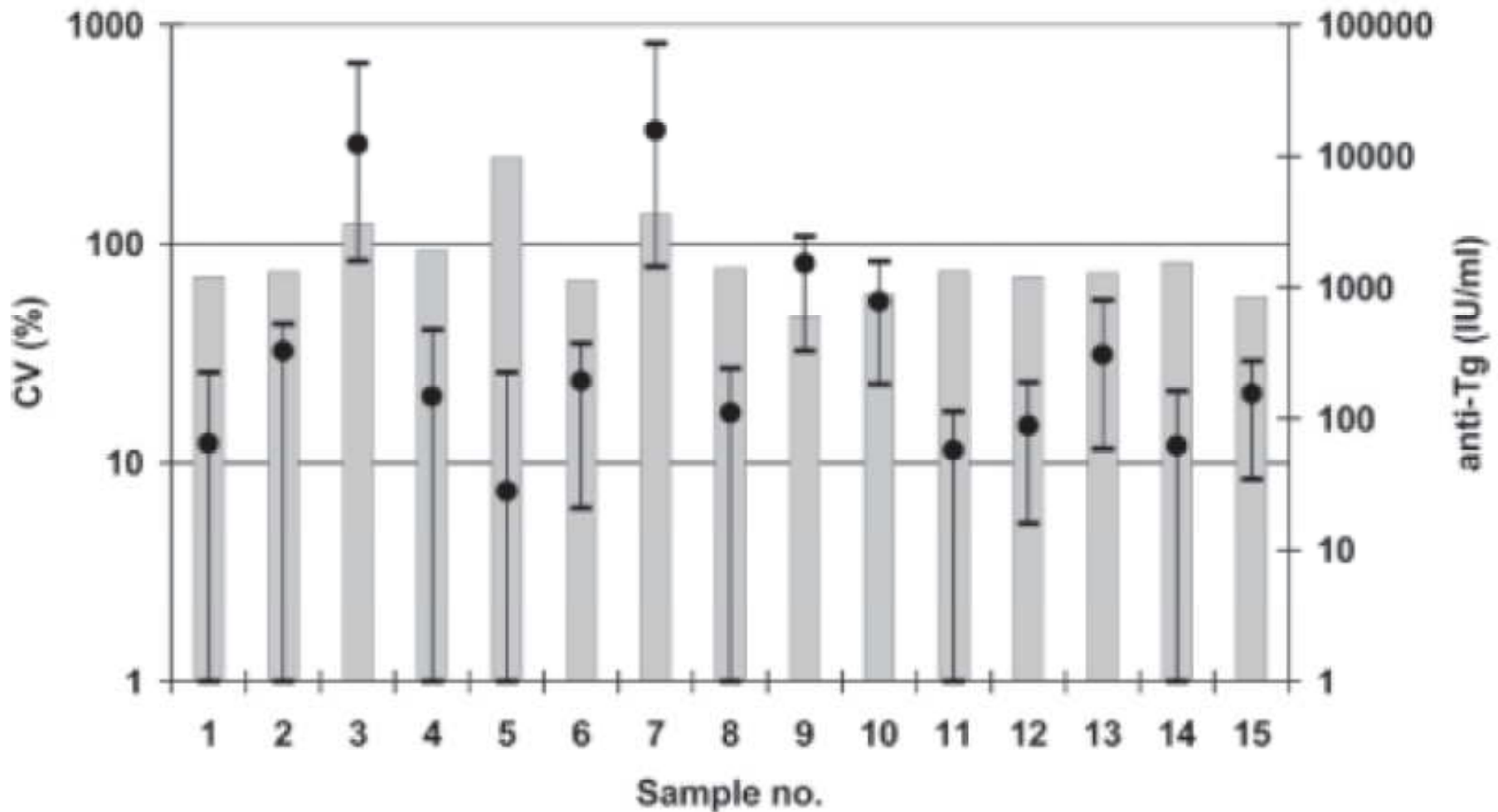


Mikroszómális/TPO antitestek

15 szérumban vizsgálva (Tozzoli és mtsai, 2002)

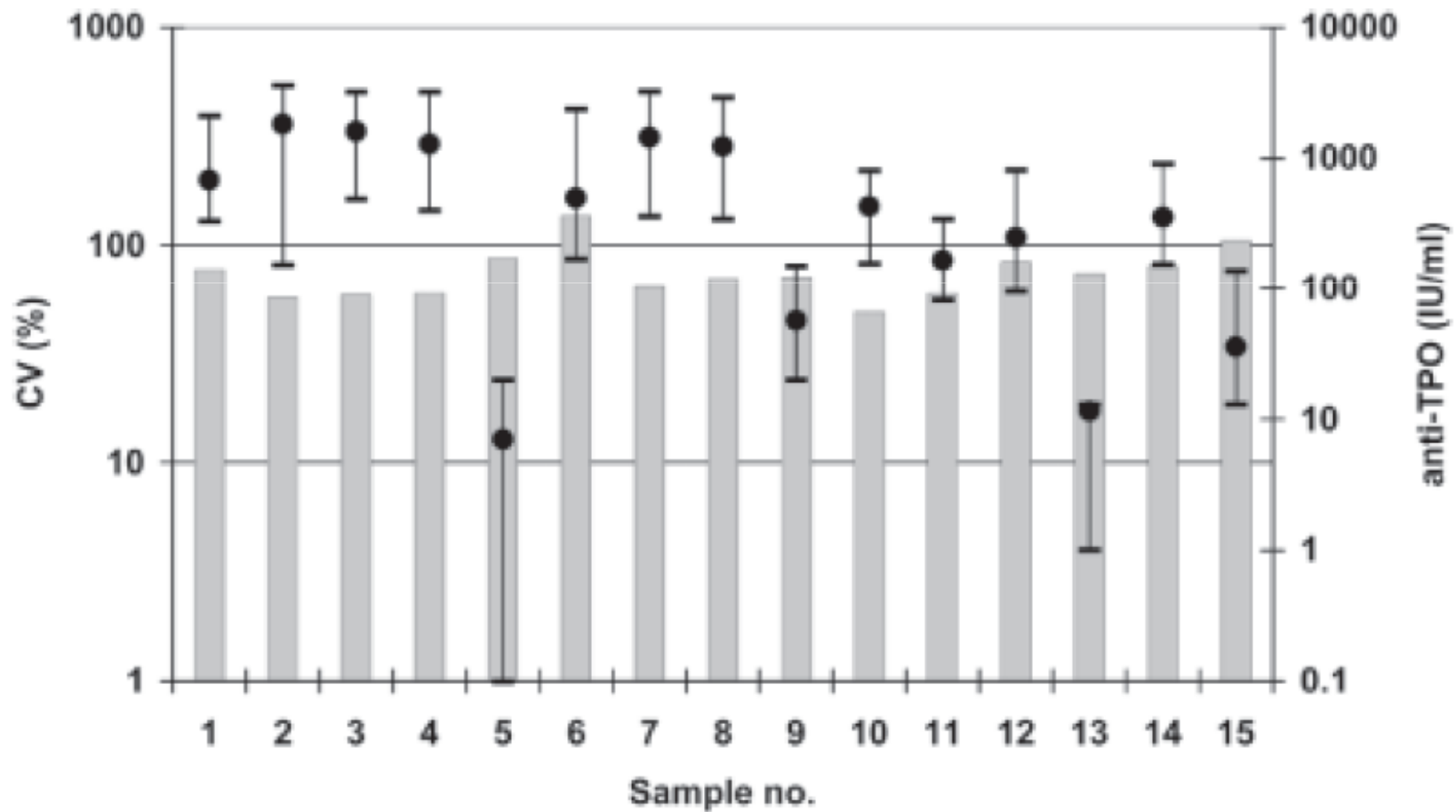


Thyreoglobulin antitestek előfordulása 15 mintában 12 immunesszé teszttel mérve (● átlag ± szélső értékek, oszlop: CV) (*Tozzoli és mtsai, 2002*)





TPO antitestek előfordulása 15 mintában 12 immunesszé  
teszttel mérve (● átlag ± szélső értékek, oszlop: CV)  
(Tozzoli és mtsai, 2002)





## Módszertani problémák (nemcsak a pajzsmirigy autoantitestekre igazak)

- A pajzsmirigy antitest meghatározás módszer-függő
- **Az antitestek különböző epitópokat ismernek fel, vagyis az antitestek heterogének**
- **Az egyes tesztekben használt antigének (epitópok) nem egyformák**
- Az antigének tartalmazhatnak egyéb (idegen) antigéneket is
- Lehetnek inherens különbségek a tesztek között – kompetitív vs. nonkompetitív immunoesszé, más jelzőanyag, stb.
- Az eredmény függ a standardtól (hol van a cut-off)
- A teszteknek standardizálnak kell lenni (TPO: MRC 66/387; TG: 65/93, TSHR: 91/602)
- A cut-off értéket helyi normálértékhez kell igazítani:  
120 egészséges (= 30 évnél fiatalabb, férfi, normál TSH szint (<2 mIU/L), nincs golyva, nincs pozitív családi anamnézis és mentes egyéb autoimmun betegségtől) széruma alapján





## A TPO antitest előfordulása normál populációban

Hoogendoorn és mtsai (2006) egy nagy európai populációban (6434 egyénben) vizsgálták a TPO antitest pozitivitást és pajzsmirigyfunkciókat.

Age, years	Positive TPOAbs, %			
	Total population		Disease-free population	
	Males	Females	Males	Females
18–24	0.0	8.5	0	8.6
25–29	5.2	14.5	5.2	14.7
30–34	4.4	15.4	4.4	14.0
35–39	7.2	16.0	7.2	14.6
40–44	7.1	17.5	6.1	15.9
45–49	6.5	19.2	6.2	16.2
50–54	7.9	18.1	7.5	16.5
55–59	8.2	20.0	7.3	18.8
60–64	9.4	22.3	9.2	18.9
65–69	10.4	22.0	9.3	18.9
70–74	14.3	21.0	13.9	17.3
75–79	9.8	25.5	9.4	24.6
80–84	8.7	17.5	6.5	17.5
>85	10.0	16.1	9.2	12.0
Overall	8.6	18.5	8.0	16.5

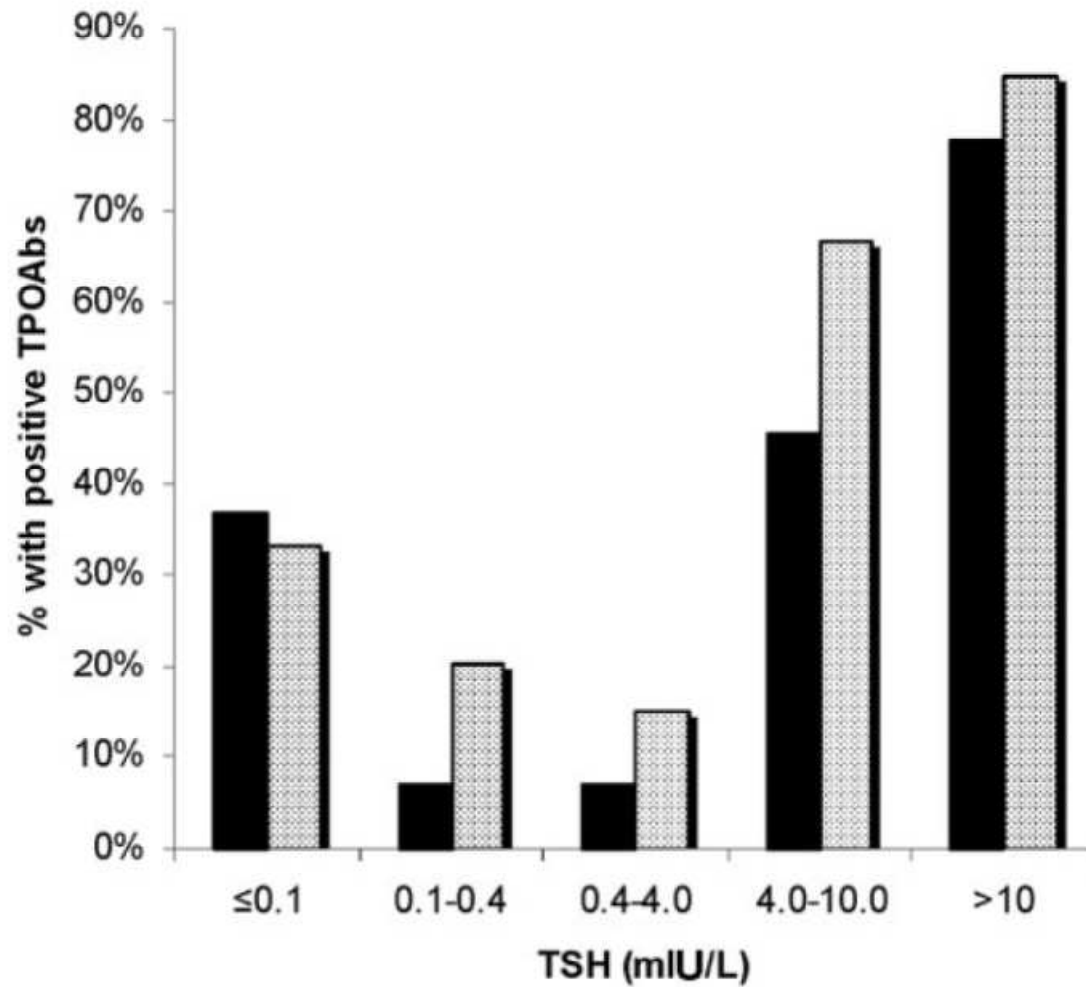
<sup>a</sup> The total population consisted of 6434 adults. The disease-free population consisted of 6094 adults: the total population minus those self-reporting thyroid disease, thyroid surgery, and/or taking thyroid medication (n = 340).

A TPO antitest pozitívitás (>12 kIU/L) nőkben gyakoribb volt és a korral előrehaladva gyakoribbá vált. Leggyakoribb volt a 75-79 éves korcsoportban.

Euthyroid	90,7%
Thyreotoxicosis	0,4%
Szubklinikus	0,8%
Hypothyreosis	0,4%
Szubklinikus	7,1%



TPO antitest pozitivitás (férfiak ■, nők ■) a TSH függvényében





## TPO antitest pozitivitás euthyreoid egyénekb

A TPO antitest pozitivitás kockázati tényező thyreoiditis /hypothyreosis kialakulására.

Tovább növeli a kockázatot:

- a terhesség – postpartum thyreoiditis
- gyógyszerek szedése (amiodaron, lithium, interferon-alfa)

Bár a nagyobb kockázat elsősorban a magas titerű TPO antitestre vonatkozik, valószínű, hogy a kisebb titer is kockázat

## Autoimmun Addison kór

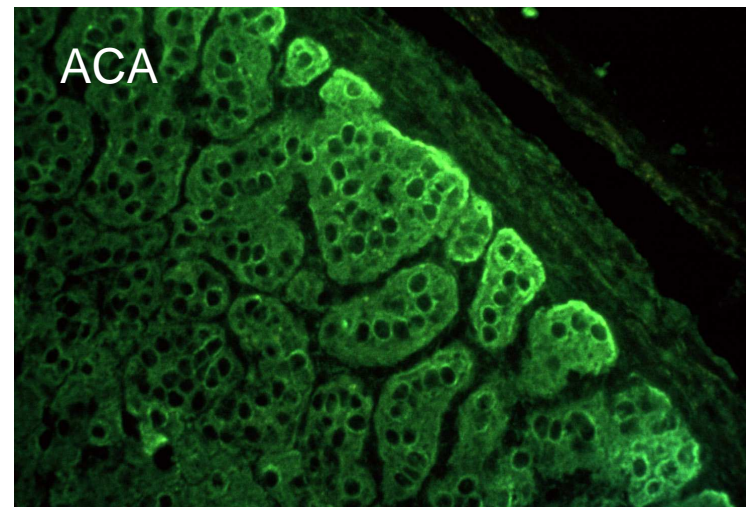
Míg a fejlődő világban a tuberculosis, a fejlettben az autoimmun adrenalitis a leggyakoribb oka az egyébként ritka Addison kórnak.

További ritka okok: génhiba (örökletes vagy mutáció), bevérzés, daganat, stb. Az autoimmun Addison kórra jellemző a **21-hidroziláz elleni antitestek** jelenléte. A  $17\alpha$ -hidroxiláz és a SCC elleni antitestek is gyakran kimutathatók, de kevésbé jellemzők. A 21-hidroziláz antitest kimutathatósága megelőzi a hypofunkciót, azaz prediktív értékű.

A diagnózis alapvetően biokémiai (elektrolitok, kortizol, ACTH), az autoantitestek jelenléte az autoimmun patogenezist támasztja alá.

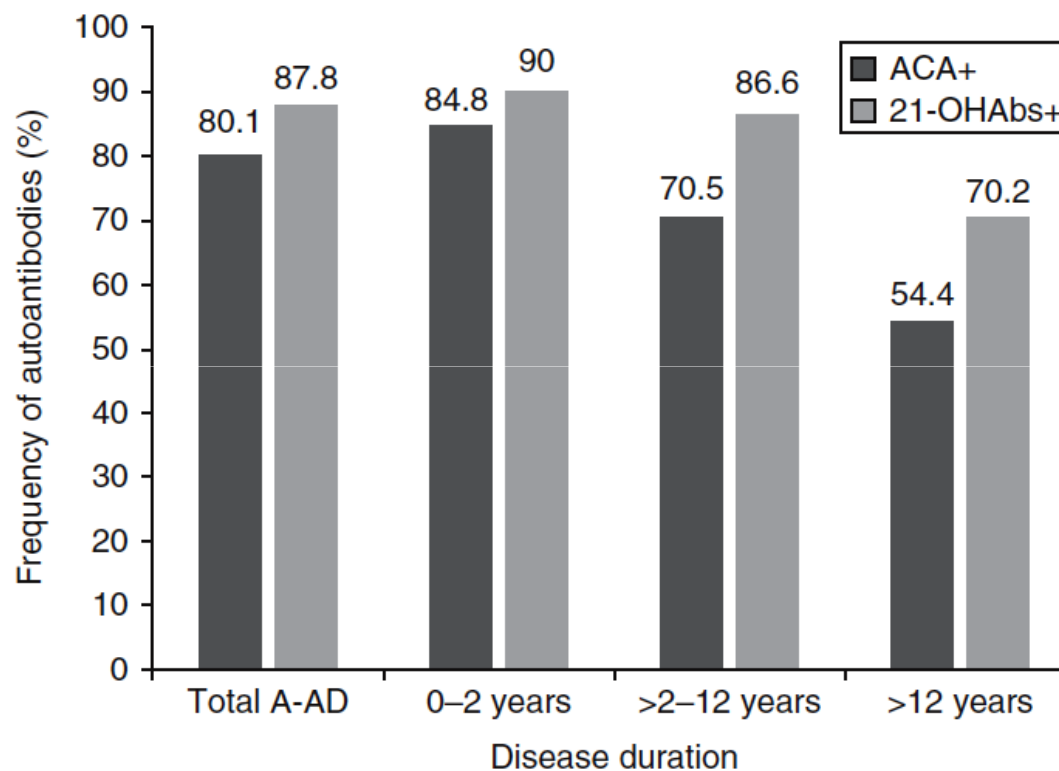
Ha az antitestek pozitívak, érdemes további – társuló – autoimmun betegségek (pl. thyreoiditis, diabetes, ill. nem endokrin kórképek, pl. coeliakia, myasthenia, stb) irányában kivizsgálni.

Mellékvese kéreg (ACA) antitestek (IIF)





## Autoantitestek autoimmun Addison kórbán



Az ACA és 21-hidoxiláz antitestek előfordulása autoimmun Addison kórbán (*Betterle és mtsai, 2013*). A szenzitivitás idő-függő, a specificitás csaknem 100%-os volt.



## Idiopathiás (primer) hypoparathyreoidismus

Az esetek jelentős része autoimmun eredetű, gyakran társul más autoimmun betegségekkel, elsősorban thyreoiditissel. Leggyakrabban a polyglanduláris autoimmun szindrómákban észlelhető.

Egy felmérés (2267 beteg) alapján a primer hypoparathyreoidismus előfordulása a normál populációban 0,3%, míg az autoimmun (TPO antitest +) pajzsmirigybetegek között 1,89% (*Ignjatovic és mtsai, 2013*).

Specifikus antitestek:

- Ca-érzékelő receptor (CaSR) és
- NALP5 (= „NACHT Leucine-rich-repeat Protein 5) antitestek .

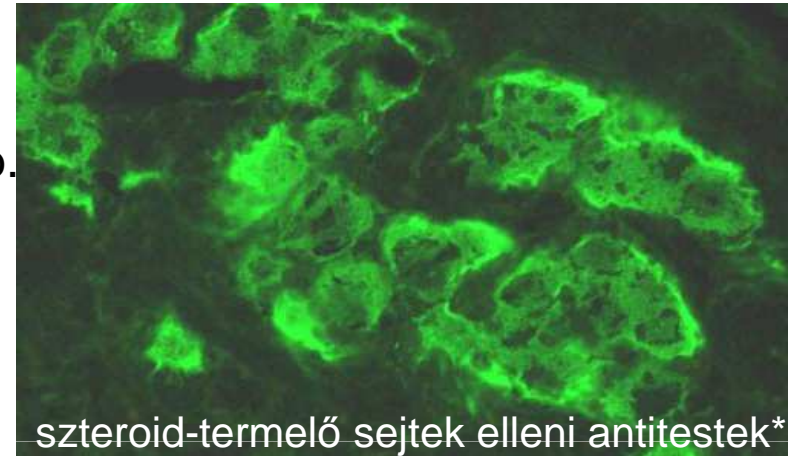
A receptor elleni antitestek patogének lehetnek (blokkolják a receptort, ezáltal okoznak hypocalcaemiát). Az utóbbit kellően specifikusnak tartják, de diagnosztikus jelentősége nincs.

## Korai petefészek elégtelenség (POF)

A POF a petefészek funkció pubertás és 40 év között bekövetkező megszűnése. Prevalenciája kb. 1%. Két formája ismert:

- 1) Mellékvesekéreg elégtelenséggel járó (PAS I)
- 2) Tiszta ovarium elégtelenség

- A POF betegek kb 10-20%-ában vannak szteroid ellenes antitestek, vagyis valószínűleg csak kis részük autoimmun patogenezisű.
- A szteroid-termelő sejtek elleni antitestek leggyakrabban a  $17\alpha$ -hidroxiláz és/vagy a citokróm P450 SCC ellen irányulnak. Tiszta POF-ban is kb 13%-ban lehet  $21$ -hidroxiláz antitesteket kimutatni.
- A POF gyakran társul egyéb endokrin és nem endokrin autoimmun betegségekkel, leggyakrabban Addison kórral
- PAS I-ben gyakori manifesztáció



\* majom petefészek, IIF



## Polycystás ovarium szindróma

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a meddőség gyakori oka (fertilis korban lévő nők 6-10%-a). Endokrin és metabolikus eltérésekkel jár.

A PCOS-t – legalábbis egy részét – autoimmun eredetűnek tartják. Ennek egyik bizonyítéka, hogy gyakran társul autoimmun pajzsmirigy betegséggel. *Garelli és mtsai (2013)* 113 PCOS betegből 30-ban (27%) találtak TPO antitest pozitivitást (szemben a kontroll 8%-ával). Ezen 30 beteg között 43% volt szubklinikus hypothyreotikus, a többi euthyreoid volt.





## Azoospermia

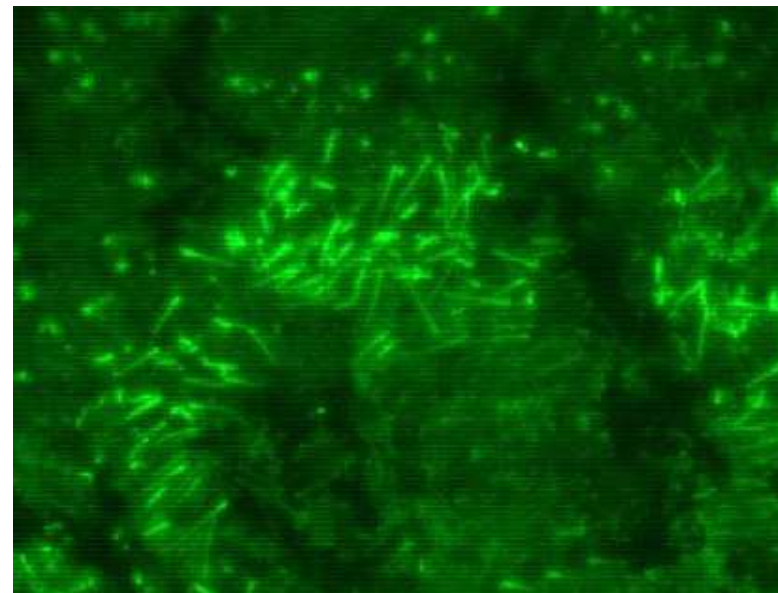
A férfi infertilitás okai között szerepelnek a spermium elleni antitestek is. Infertilitás esetén spermium elleni antitesteket mutattak ki az esetek 9-36%-ában, (férfiakban: 8-21%-ban).

Obstruktív azoospermiában, kivált vasectomia után, az IgG spermium antitestek jelenléte diagnosztikus értékű:

szenzitivitás: 85%,

specifititás: 97%

A pozitív lelet – *Lee és mtsai (2009)* szerint – szükségtelessé teheti a rutin herebiopsziát.



Spermium ellenes antitestek a herében  
polyglanduláris autoimmun szindrómában

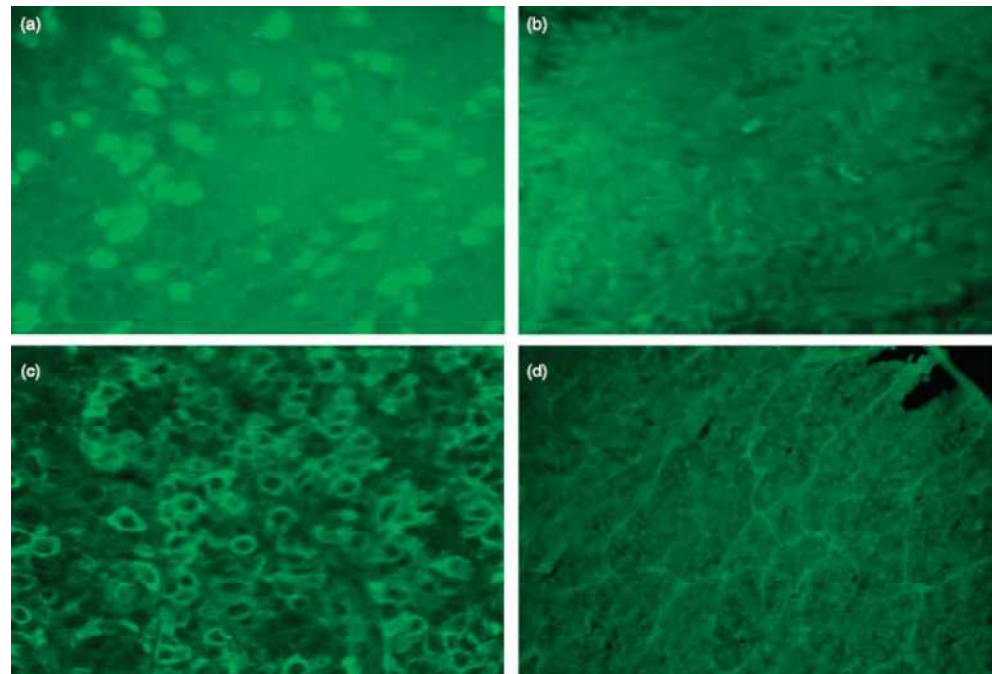
## Autoimmun hypophysitis

Az autoimmun, más néven lymphocytás hypophysitis ritka betegség. Mintegy félezer esetet közöltek 1962 – első leírása – óta. Nőkben sokkal gyakoribb, különösen a szülést követően (= postpartum hypophysitis). Gyakran társul egyéb autoimmun betegségekkel. Bár mind a hypothalamussal, mind az anterior hypophysissel reagáló többféle autoantitestet is leírtak, jelenleg ezeknek diagnosztikus jelentősége nincs.

20 Sheehan szindrómás betegből 40%-ban észleltek hypothalamus- és 35%-ban hypophysis elleni antitesteket IIF-fel

*(De Bellis és mtsai, 2008)*

- A) hypothalamus antitest (IIF)
- B) kontroll
- C) hypophysis antitest
- D) kontroll





## Autoimmun polyendokrinopathiák

1. A Polyglanduláris Autoimmun szindróma I (**PAS I** vagy APECED = Autoimmun Polyendocrinopathia-Candidiasis-Ectodermalis Dysplasia) ritka, recesszív autoszomális öröklődő betegség, mely az AIRE gén mutációjával kapcsolatos
  2. A **PAS II** a leggyakoribb polyglanduláris autoimmun szindróma (leggyakoribb az Addison kór + pajzsmirigy betegség és/vagy T1DM társulása)
  3. A **PAS III** autoimmun pajzsmirigy betegség + T1DM + egyéb autoimmun betegségek társulása (de nincs Addison és mellékpajzsmirigy betegség)  
Ma a két formát együtt szokás említeni **PAS II/III** néven. Van külön juvenilis és felnőttkori formája.
- Az **IPEX** (= Immun dysfunctio, Polyendocrinopathia, Enteropathia, X-kromoszómához kötött), és a
  - **POEMS** (Polyneuropathia, Organomegalia, Endocrinopathia, M-protein, bőr („Skin”) manifesztációk) szindrómák ritkák.



## A PAS I klinikai manifesztációi

( n = 187, 5 klinikai tanulmány alapján)

### Endokrin eltérések

Hypoparathyreoidismus	63-96%
Addison kór	22-79%
Hypogonadismus	3-71% (nők); 0-14% (férfiak)
T1D	2,5 – 12%
Hypothyreosis	3-10%
Hypophysitis	0-7%

### Egyéb autoimmun betegség

Anaemia perniciosa	0-21%
Malabsoptio	9-26%
Hepatitis	3-20
Alopecia	13-53%
Vitiligo	12-21%

Mucocutan candidiasis 07-10%

### Ektoderma eltérések

Keratopathia	9-37%
Fogzománc hypoplasia	37-77%
Köröm dystrophia	5-52%



## Autoantitestek PAS I-ben

<u>Autoantitest</u>	<u>Prevalencia</u>	<u>Specifitás</u>
NALP5	49%	specifikus mellékpajzsmirigy betegségre
ACA	93%	specifikus
21-hidroxiáz	75%	specifikus
SCA és SCC	?	specifikus
GAD 65	?	nem specifikus
IC	?	nem specifikus
IA2	100%	specifikus
TPO	100%	specifikus
TG	50%	nem specifikus/nem szenzitív



## Polyglanduláris autoimmun szindróma II/III (PAS II/III)

A **PAS II** legalább 2 endokrin szerv autoimmun betegsége:

1. Addison kór
2. Pajzsmirigy autoimmun betegség (HT vagy GD) vagy T1D

További autoimmun betegségek társulása:

- hypogonadismus
- hypoparathyreoidismus
- autoimmun gastritis /anaemia perniciosa
- vitiligo
- autoimmun hepatitis
- myasthenia gravis

A **PAS III** autoimmun pajzsmirigy betegség + T1DM + egyéb autoimmun betegségek társulása (de nincs Addison és mellékpajzsmirigy betegség)



## A PAS II/III klinikai manifesztációi (= 151; *Dittmar & Kahaly, 2003*)

Endokrin eltérések	Prevalencia (%)
T1DM	61
Graves kór	33
Autoimmun thyreoiditis	32.5
Addison kór	18.5
Hypogonadismus	5.3
Egyéb autoimmun betegség	
Vitiligo	20
Alopecia	6
Anaemia perniciosa	5.3



**Szervspecifikus autoantitestek felnőttkori PAS II/III-ban  
(n = 151) (Dittmar & Kahaly, 2003)**

<b><u>Antitest</u></b>	<b><u>Prevalencia (%)</u></b>
TPO	77.2
Thyreoglobulin (TG)	49.5
TSH receptor (TSHR)	46.7
Inzulin (IAA)	41.8
GAD65	30.3
Mellékvese kéreg (ACA)	26,3
Szigetsejt ICA)	21.1
Gyomor parietális sejt (PCA)	53.9





## Javasolt autoantitest vizsgálat felnőttkori PAS II/III-ban\*

Szigetsejt antitest (ICA) (esetleg IA2) és GAD (GAD 65)

TPO, TSHR antitestek

25-hidroxiáz antitestek

H/K ATP-áz (parietális sejt) és intrinsic faktor elleni antitestek

szöveti transzglutamináz (tTG)

---

\* a funkcionális (pl. hormon) és genetikai vizsgálatok mellett



## Váratlan autoantitest pozitivitás

A leggyakrabban észlelt „váratlan” autoantitestek:

### **TPO**

(ANA)

(Cardiolipin antitestek)

(szöveti transzglutamináz antitestek)

1. Meg kell mondani a betegnek, hogy a (TPO) antitest pozitivitás önmagában nem jelent betegséget
2. Fel kell hívni a figyelmét a thyreoiditis/hypothyreosis kialakulásának kockázatára
3. Át kell értékelni a beteg anamnéziséét és leleteit (= nincs-e tünetmentes, szubklinikus hypothyreosisa (= TSH, ultrahang vizsgálat). Szubklinikus hypothyreosis esetén felmerül a társuló endokrin és nem endokrin autoimmun betegségek szűrése.
4. Stratégiát kell kidolgozni a beteg nyomonkövetésére. Különösen fontos a TSH teszt terhesség esetén, illetve terhesség vállalása előtt.



## Rövid összefoglalás

- 1. Manifeszt T1DM-ben az antitest (ICA, IAA, GAD és IA2) meghatározás nem szükséges a klinikai diagnózishoz. A diabetest megelőző állapotokban (pl. diabetesesek gyermekeiben) az antitestek jelenléte a T1DM bekövetkeztét jósolja meg.**
- 2. A TPO antitest gyakran pozitív tünetmentes egyéneknél. Az erős pozitivitás idővel szubklinikus, majd tünetes hypofunkcióhoz vezet.**
- 3. A TSHR antitest pozitivitás igen specifikus, hyperthyreosis esetén szükségtelenné teszi a jódfelvételi tesztet.**
- 4. Addison kórban, autoimmun hypogonadismusban/korai petefészek elégtelenségben (POF-ban), azoospermiában és „idiopathiás” hypoparathyreoidismusban az antitest(ek) meghatározása nem szükséges a diagnózishoz, csupán megerősíti az autoimmun patogenezist.**
- 5. A T1DM, az autoimmun Addison kór, az autoimmun hypogonadismus, az „idiopathiás” hypoparathyreoidismus és az autoimmun pajzsmirigybetegek gyakran társulhatnak egymással (v.ö. polyendokrinopathiák). Klinikai tünetek esetén gondolni kell egyéb (nem-endokrin) autoimmun betegségekre társulására is. Gyakoriak ilyenkor a szubklinikus társulások (pl. thyreoiditis, coeliakia, stb) is.**
- 6. Kettős társulás esetén mindenképpen el kell végezni a szűrő antitest vizsgálatokat (endokrin és nem endokrin) autoimmun betegségek irányában.**



## Ajánlott irodalom

- Baloch Z és mtsai. Thyroid. 2003; 13:1-123*
- Betterle C és mtsai. Eur J Endocrinol. 2013; 169:773-784*
- Boitard C. Presse Med 2012; 41:e636-650*
- Cutolo M. Autoimm Rev 2014; 13:85-89*
- Dittmar M, Kahaly GJ. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2983-92*
- Kahaly GJ. Presse Med 2012; 41:e663-670*
- Lee R és mtsai. J Urol. 2009; 181: 264-269*
- Michalek K és mtsai. Autoimm Rev 2009; 9:113-116*
- Michels AW, Eisenbarth GS. J Allergy Clin Immunol 2010 152(Suppl 2):S226-237*
- Napier C, Pearce SHS. Presse Med 2012; 41:e626-635*
- Orgiazzi J. Presse Med 2012; 41:e611-625*
- Petriková J, Lazúrová I. Autoimm Rev 2012; 11:A471-478*
- Petropaolo M és mtsai. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2:a012831*
- Proust-Lemoine M és mtsai. Presse Med. 2012; 41:e651-662*
- Sacks DB és mtsai. Diabetes Care 2011; 34:e61–e99*
- Tozzoli R és mtsai. Clin Chem Lab Med. 2002; 40:568-573*
- Tozzoli R és mtsai. Clin Chem Lab Med 2008; 46:577-587*
- Tozzoli R és mtsai. Autoimm Rev 2012; 12:107-113*
- Wasserfall CH, Atkinson MA. Autoimm Rev 2006; 5:424-28*
- Winter WE, Schatz DA. Clinical Chemistry 2011; 57:168-175*
- Ziegler AG és mtsai. JAMA. 2013; 309:2473-2479*

*Köszönöm a figyelmet!*



© dr Gergely Péter