

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika

Autoimmun endocrinopathiák kapcsolata a diabetes mellitussal

Bakos Bence dr., Takács István dr.

Összefoglalás

Szinte minden endokrin zavar jelentős hatást gyakorol a szénhidrát-anyagcserére, ami valódi diagnosztikus és terápiás kihívást jelent a kezelőorvos számára. Az endokrin szervek alul-, illetve túlműködésével járó betegségeinek hátterében sokszor autoimmun mechanizmus áll. Bár a gyakorló diabetológus számára ezen kórképek közül legfontosabb az 1-es típusú cukorbetegség, a mindennapi gyakorlat szempontjából azonban a többi autoimmun endocrinopathia ismerete sem elhanyagolható. Egyes kórképeket, például az autoimmun pajzsmirigybetegségeket a gyakoriságuk tesz kiemelten fontossá, más kórképek cukorbetegséggel együtt alakulnak ki, sokszor valamely polyglandularis autoimmun szindróma formájában. Írásunkban összefoglaljuk az egyes autoimmun endokrin kórképek és a polyglandularis endocrinopathiák legfontosabb jellemzőit, különös tekintettel azok diabetológiai vonatkozásaira.

■ **Kulcsszavak:** endokrin betegségek, autoimmunitás, diabetes mellitus

Autoimmune endocrinopathies and diabetes

Summary: Nearly all types of endocrine dysfunctions affect glucose homeostasis posing both diagnostic and therapeutic challenges for clinicians. The under- and overactivity of endocrine glands is frequently the result of some underlying autoimmunity. Though amongst these conditions type 1 diabetes is of preeminent importance for the practicing diabetologist, familiarization with the other autoimmune endocrinopathies is also of key importance. For certain conditions, like autoimmune thyroid diseases, their significance is derived from their commonality. For others, it is their frequent co-occurrence with diabetes in the form of a polyglandular autoimmune syndrome. In this present paper we outline the most important features of autoimmune endocrinopathies with special focus on their relationship to diabetes.

■ **Keywords:** endocrine diseases, autoimmunity, diabetes mellitus

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº4) 227–232. 2019. december

DOI: 10.24121/dh.2019.18

Rövidítések

AITD: autoimmun pajzsmirigybetegségek (autoimmune thyroid disorders); **anti-TPO:** thyreoidea-peroxidáz elleni autoantitestek (anti-thyroid peroxidase antibodies); **CTLA:** citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén; **HIV:** emberi immunhiány-előidéző vírus (human immunodeficiency virus); **IAS:** inzulin autoimmun szindróma (insulin autoimmune syndrome); **IGF-1:** inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin-like growth factor 1); **IRAb:** inzulinreceptor-ellenes autoantitestek (anti-insulin receptor antibody); **MHC:** fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex); **PAS:** polyglandularis autoimmun szindróma (polyglandular autoimmune syndrome); **SLE:** szisztémás lupus erythematosus (systemic lupus erythematosus); **TBIRS:** B-típusú inulinrezisztencia-szindróma (type B insulin resistance syndrome)

Pajzsmirigybetegségek

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek (AITD) adják a diabetes után az endokrin kórképek második leggyakoribb csoportját. Összesített prevalenciájuk

5–10% között van, ami önmagában is jelentős, ám előfordulásuk a cukorbetegség körében ennél is gyakoribb. 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) az AITD-k 12–16%-os prevalenciájáról számolnak be.¹ Az összefüggés az 1-es típusú diabetes

(T1DM) esetében még erősebb. Egyes vizsgálatokban 30% feletti prevalenciát is leírtak, míg az anti-TPO-pozitivitás 1-es típusú cukorbetegek körében 40% körüli. GADA-pozitív cukorbetegekben a pajzsmirigybetegség rizikója 3–5-szörös.² A T1DM és AITD együttesét ma mint a polyglandularis autoimmun szindróma III-as típusát tartjuk számon. Ennek hátterében több genetikai locust (HLA, CTLA-4, PTPN22, FOXP3) az elmúlt évtizedekben azonosítottak.³

Basedow-kórban a pajzsmirigyszövet elleni autoimmun reakció TSH-receptor elleni serkentő antitestek (TRAb) képződéséhez és következményes hyperthyreosishoz vezet. Pajzsmirigy-túlműködésben az endogén és exogén inzulin felezési ideje csökken, a szénhidrátfelszívódás határfoka a bélből megnő, a lipolízis és a glükoneogenezis fokozódik. Mindez a vércukorszint megemelkedésével, cukorbetegekben csökkenő glikémiás kontrollal jár.^{3,4} Kezeletlen hyperthyreosis mellett a ketoacidosis kockázata is jelentősen megnő.

A hypothyreosis messze leggyakoribb oka minden korcsoportban a krónikus lymphocytás vagy Hashimoto-thyreoiditis. A pajzsmirigy elleni autoimmun reakció ebben a kórképben a mirigyállomány fokozatos pusztulásán keresztül vezet alulműködéshez. A betegséget típusos módon thyreoidea-peroxidáz elleni autoantitestek (anti-TPO) jelenléte kíséri. Részben hasonló autoimmun mechanizmus feltételezett a postpartum thyreoiditis hátterében, amely a szülést követő egy évben a nők 8–10%-át érinti. A Hashimoto-thyreoiditisszel szemben ez a kórkép csak ritkán, az esetek kevesebb mint 5%-ában vezet tartós hypothyreosishoz. A manifeszt hypothyreosist csökkent glükoneogenezis jellemzi, ami T1DM egyidejű fennállása esetén az inzulinigény csökkenésével jár.⁵ Ilyen esetekben a pajzsmirigybetegség fennállását a hypoglykaemiás epizódok gyakoribbá válása korán jelezheti.

A perifériás szövetek inzulin mediálta glükózfelhasználásának csökkenését hypothyreosisban számos vizsgálat igazolta. 2-es típusú diabetes és hypothyreosis egyidejű fennállása esetén a pajzsmirigy alulműködésének ez az inzulinrezisztenciát fokozó hatása kerül előtérbe.⁶ A metabolikus szindróma gyakorisága már szubklinikus hypothyreosisban emelkedik. Ennek az összefüggésnek a fordítottja is ismert. A szubklinikus és manifeszt hypothyreosis prevalenciája nagyobb a metabolikus

szindrómában szenvedők körében. 2-es típusú cukorbetegben az emelkedett TSH a retinopathia és nephropathia kockázatát és súlyosságát fokozza.^{7,8} Ez az összefüggés a hypothyreosis kezelésével reverzibilisnek tűnik.

A pajzsmirigybetegségek szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatását tovább komplikálja a pajzsmirigyfunkció kiszámíthatatlan ingadozása ezekben a kórképekben. Basedow-kórban a hyperthyreosis mértéke stabil kezelés mellett is drámai változásokat mutathat. A Hashimoto-thyreoiditis kezdetben néha mint thyreotoxicosis manifesztálódik.

A fentiek alapján megfogalmazható, hogy diabeteses betegekben a pajzsmirigybetegség legkisebb gyanúja esetén is indokolt a TSH-mérés. Rutinszerű szűrésre vonatkozó ajánlást az irányelvek egyelőre nem tartalmaznak. Cukorbetegség és pajzsmirigybetegség egyidejű fennállása esetén mindkét kórkép szoros kontrollja szükséges. Hyperthyreosis esetén lehetőség szerint a gyógyszeres kezelés helyett mielőbbi definitív megoldás (jódizotóp-kezelés vagy műtét) javasolható.

Addison-kór

A hypadreniás esetek 70–90%-ának hátterében a mellékvesekéreg mindhárom rétegének autoimmun gyulladás okozta krónikus pusztulása, autoimmun adrenalitis áll. A kórkép ritka, prevalenciája 1,5/10000 körüli. A betegséget irreverzibilis, progresszív lefolyás és a szteroidszintézis végző enzimek, leggyakrabban a 21-hidroxiláz elleni autoantitestek jelenléte jellemzi.⁹ Az esetek több mint felében a hypadreniát egyéb autoimmun kórkép kíséri, amely mintegy 10%-ban T1DM. Ezt az együttállást mint 2-es típusú polyglandularis autoimmun szindróma vagy Schmidt-szindróma ismerjük.¹⁰ Hypadrenia és T1DM együttesével járhat emellett a polyglandularis autoimmun szindróma juvenilis vagy 1-es típusa is (ld. lentebb). A másik oldalról vizsgálva a dolgot, autoimmun hypadrenia az 1-es típusú cukorbeteg kevesebb mint 1%-ában alakul ki.¹¹ A diabetes kialakulása rendszerint megelőzi a mellékvese-elégtelenséget. Ritkasága ellenére, tekintettel a potenciálisan halálos lefolyásra, az egyszerű diagnosztikára és olcsó kezelésre, több szerző is az 1-es típusú diabeteses betegek hypadrenia irányú rutinszerű szűrése mellett

foglal állást. Ez a vélemény ugyanakkor ajánlás szintjén aktuálisan nem jelenik meg.

A kontrainzuláris hormonok csökkenő szintje a hypadrenia kezdetekor csökkent inzulinigényként, visszatérő hypoglykaemiák formájában, sokszor minden más tünet előtt jelentkezhet diabeteses betegekben. Bár a visszatérő hypoglykaemiáknak messze nem a hypadrenia a leggyakoribb oka, a fentiekre tekintettel klinikai gyanú esetén javasolt rövid ACTH-teszt végzése.

Hypadreniában az optimálisan beállított glükokortikoidpótlás sem tekinthető teljesen fiziológiasnak. Ez a különbség a Schmidt-szindrómás betegek glikémiás kontrolljában a hétköznapiakban kevésbé mutatkozik meg. A perioperatív ellátás, illetve egyéb stresszhelyzetekben megnövelt szteroidpótlás mellett azonban számolnunk kell a szénhidrátházartás felborulásával.

Autoimmun hypoglykaemia-szindrómák

Az autoimmun eredetű hypoglykaemiák az endogén hyperinsulinaemiás hypoglykaemiák közé tartoznak. Előfordulásuk az európai népesség körében extrém ritka, nem meglepő tehát, hogy a diagnózis ezekben a betegekben sokszor késik. Az inzulin autoimmun szindróma (IAS) vagy Hirata-betegség első leírása óta közel 50 év telt el. Az ebben az időszakban publikált nagyjából 500 eset nagy része Japánból származik, ahol az insulinoma és egyéb malignitások után ez a betegség a hypoglykaemia harmadik vezető oka.¹² A kórkép jellemzően 40 év felett jelentkezik, mindkét nemet egyformán érinti. Hátterében több hajlamosító MHC II (major hisztokompatibilitási komplex) variánst azonosítottak. Gyakran előzi meg vírusfertőzés, illetve sok esetben valamely hematológiai malignitáshoz, illetve egyes gyógyszerek szedéséhez társul. Utóbbiak közül elterjedt használatuk miatt kiemelhetők a thyreostaticumok, a tioktánsav, illetve a clopidogrel. A betegséget inzulinellenes autoantitestek nagy titere jellemzi, amelyek az endogén inzulin megkötésével rezervet képeznek, lassítva ezzel az inzulin clearancét.¹³ Az igen változó súlyosságú éhomi vagy postprandialis hypoglykaemiás rosszulletek jellemzően a megkötött inzulin antitestekről történő disszociációját követik. A betegség típusosan emelkedett széruminzulinszint

és közel normális C-peptid-koncentráció jellemzi. A diagnózis alapját az antitestek kimutatása és az esetleges pancreas-patológia kizárása jelenti. Az elmúlt években több szerző beszámolt inzulinellenes antitestek jelenlétéről inzulinológokkal kezelt T1DM-betegekben is. Felmerül ezen antitestek és az általuk okozott „szekunder IAS” oki szerepe a nehezen beállítható, labilis glikémiás kontrollal bíró cukorbetegség egyes eseteiben.^{14,15}

A B-típusú inulinrezisztencia-szindróma (TBIRS) a legtöbb súlyos, jellemzően veleszületett inzulinrezisztencia-formával szemben szerzett autoimmun betegség. Hátterében inzulinreceptor-ellenes autoantitestek (IRAb) állnak. 1976-os első leírása óta csak mintegy 70 esetet diagnosztizáltak. A kórkép gyakran társul egyéb autoimmun kórképekhez (leggyakrabban SLE-hez), szolid tumorokhoz, hematológiai malignitásokhoz és ritkán antivirális kezeléshez.¹⁶ A TBIRS-t nehezen kontrollálható diabetes, valamint az inzulinrezisztencia egyéb klasszikus tünetei, mint acanthosis nigricans, nőkben polycystás ovariumok és hyperandrogenismus jellemzi. Az autoantitestek gátló és ezáltal inzulinrezisztenciát eredményező hatását egy rövidebb inzulin-mimetikus serkentő fázis előzi meg. Ezt a bifázisos hatásmechanizmust tételezik fel a visszatérő hypoglykaemia hátterében, amely ritkán a diabeteses tüneteket megelőzheti, illetve az esetek mintegy 10%-ában a betegség egyetlen manifesztációja lehet.¹⁷ A kórkép diagnózisa a fentebb vázolt klinikai kép ismeretén alapul. IRAb-kimutatás a klinikai gyakorlatban jelenleg nem érhető el. Bár néhány esetben az autoantitestek spontán titercsökkenését is leírták, a betegek nagy része kombinált immunszuppresszióra szorul. Az euglykaemia eléréséhez emellett igen jelentős, egyes esetekben több 10000 E-s inzulinigényről is beszámoltak. Szerepe lehet a terápiában emellett a metforminnak, a tiazolidindionoknak, a DPP-4-gátlóknak, a GLP-1-analógoknak és az IGF-1-nek is.

Polyglandularis autoimmun szindrómák

A különböző endokrin diszfunkciók gyakori halmazódását először 1908-ban írták le. A polyglandularis autoimmun szindrómáknak (PAS), patogenetikai hátterük feltérképezésével, ezt követően számos felosztása született.¹⁸ Aktuálisan

megkülönböztetünk monogénes/juvenilis/I-es, illetve poligénes/multifaktoriális/felnőttkori PAS-formákat. Utóbbiakat az érintett szervek együttese alapján II–IV-ig osztályozzuk.

A juvenilis PAS vagy APECED szindróma (autoimmune polyendocrinopathia, candidiasis és ectodermalis dystrophia) ritka megbetegedés, incidenciája 1:100 000 körül van. Háttérben a 21-es kromoszóma hosszú karján található AIRE gén több mint 60 különböző defektusát azonosították.¹⁹ A gén által kódolt fehérje a thymus epitheliumában az immuntolerancia kialakításában vesz részt, elégtelensége érthető módon az autoimmunitás irányába mozdítja az immunrendszert. A tünetek többnyire az 5. életév előtt kezdődnek, jellemzően kiterjedt candidiasissal, amit a későbbiekben hypoparathyreosis, hypocalcaemia és tetania, majd hypadenia követ. Az esetek kevesebb mint harmadában a fentiekhez T1DM, hypogonadismus és/vagy autoimmun pajzsmirigybetege is társul. Extraglandularis manifesztációként a candidiasison kívül gyakran jelentkeznek további autoimmun bőrtünetek; alopecia (16–40%) és vitiligo (8–25%), illetve autoimmun hepatitis és atrophias gastritis is. A teljes klinikai kép jellemzően 15 éves kor előtt kifejlődik. A diagnózist a tünetek felismerése mellett a hozzátartozók érintettsége, illetve a napjainkban már elérhető genetikai vizsgálatok segítik. Az autoantitestek közül legnagyobb szenzitivitása az interferon- ω és - α antitesteknek van, amelyek mellett számos egyéb szervspecifikus autoantitest ismert. A terápiában az egyes endokrin diszfunkciók adekvát kezelésén túl jelentős szerep jut a kombinált immunszuppresszív terápiának is.

A felnőttkori PAS-formák prevalenciája 1:20 000 körüli, az inkomplett-szubklinikus formáké hozzávetőleg egy nagyságrenddel nagyobb. Az öröklődés

poligénes domináns, a genetikai háttér a PAS-I-nél jóval heterogénebb, és a környezeti tényezők szerepe is jóval nagyobbak tűnik. A betegség egyetétű ikrekben sem alakul ki 100%-os konkordanciával. Az ez idáig azonosított klinikailag szignifikáns genetikai locusok nagy része az MHC I és II osztályba tartozik. Szemben a PAS-I-gyel, amelyben a két nem nagyjából egyformán érintett, a felnőttkori PAS-formákra jelentős (75%) női túlsúly jellemző. A klinikai kép igen változatos. Szemben a juvenilis PAS-sal, ahol az egyes szervi manifesztációk jellemzően gyors egymásutánban jelentkeznek, a felnőttkori esetekben jellemzően évtizedek telnek el az egyes endocrinopathiák kialakulása között, amelyek közül sokszor a T1DM az első.²⁰

Ahogy korábban is említettük, a PAS II vagy Schmidt-szindróma az Addison-kór és egyéb endocrinopathiák társulását jelenti. Ez a forma a második leggyakrabban előforduló felnőttkori PAS-típus. Gyakoriságban vezető helyen az esetek körülbelül 40%-át adó, már szintén említett III-as típus áll, amely a T1DM és az autoimmun pajzsmirigybetegek társulását jelenti. Bár minden polyglandularis autoimmun szindrómában előfordulnak, a III-as típusú PAS-ban a leggyakoribbak a társuló extraglandularis autoimmun betegségek, mint atrophias gastritis, anemia perniciosa, atopias ekcéma, alopecia areata, myasthenia gravis, SLE, rheumatoid arthritis és autoimmun hepatitis. Nem endokrin autoimmun szervi érintettség a felnőttkori PAS-esetek 40–50%-ában alakul ki. A PAS IV-es típusába, amely az esetek elenyésző hányadát adja, a T1DM és egyéb ritkább endocrinopathiák: primer hypogonadismus, hypoparathyreosis, autoimmun hypopituitarismus együttesét soroljuk. A juvenilis és a felnőttkori polyglandularis autoimmun formákra jellemző endokrin szervi

1. táblázat. A juvenilis és a felnőttkori polyglandularis autoimmun formák endokrin szervi manifesztációi és azok relatív gyakorisága

Juvenilis PAS (I-es típus)	Felnőttkori PAS (II–IV-es típus)
Hypoparathyreosis (80–85%)	Autoimmun pajzsmirigybetege (70–75%)
Addison-kór (60–70%)	T1DM (40–60%)
T1DM (2–33%)	Addison-kór (40–50%)
Hypogonadismus (12%)	Hypoparathyreosis (\leq 5%)
Autoimmun pajzsmirigybetege (10%)	Hypogonadismus (\leq 3%)
Mucocutan candidiasis (70–80%)	Hypopituitarismus (\leq 2%)

manifesztációkat és azok relatív gyakoriságát az 1. táblázat foglalja össze.²¹

Iatrogén autoimmun endokrin diszfunkciók

A biológiai terápiák korában egyre több gyógyszerrel kapcsolatban igazolódik, hogy mellékhatásként autoimmun endocrinopathiát okoz. A hepatitis C vírusos fertőzés kezelésében korábban első vonalban alkalmazott interferon-alfa-terápia a betegek 5–10%-ában vezetett autoimmun pajzsmirigybetegséghez (Basedow-kór és Hashimoto-thyreoiditis), illetve ritkábban 1-es típusú cukorbetegséghez.²² Az előrehaladott vesetumorok és a melanoma immunterápiájára törzskönyvezett IL-2 (aldesleukin) használata mellett 16%-ban jelentkezik Hashimoto-thyreoiditis.²³ Az aldesleukinhez hasonló indikációs körben alkalmazott CTLA-4-gátló ipilimumab adása mellett a betegek több mint felénél jelentkezett valamely endokrin diszfunkció vagy nem endokrin autoimmun kórkép.²⁴ A hematológiai indikációk mellett napjainkban a sclerosis multiplex kezelésében is bevezetett CD52-gátló alemtuzumab, különösen nagyobb dózisok használata mellett, 30%-ban okoz autoimmun pajzsmirigybetegséget, amely akár 2 évvel a kezelés befejezése után is manifesztálódhat.²⁵ A HIV-kezelésben alkalmazott nagy hatékonyságú antiretrovirális kezelés (highly active antiretroviral therapy – HAART) kombinációk mellett ritkán Basedow-kór, még ritkábban egyéb endokrin betegségek megjelenését írták le.²⁶

Főbb megállapítások

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a diabeteshez társuló endocrinopathiák a cukorbetegség szénhidrátanyagcseréjét, aktivitását, compliance-ét és a diabetes hosszú távú szövődményeit egyaránt befolyásolják. Az 1-es típusú diabetes a PAS szindrómák egyik leggyakoribb alkotóeleme. Az esetek mintegy 50–60%-ában van jelen, és gyakran akár évtizedekig a betegség egyetlen tünete lehet. A további endokrin és extraglandularis manifesztációk korai felismerésében, ezáltal az adekvát kezelés megkezdésében és az esetleges súlyos szövődmények elkerülésében jelentős szerep hárul a gondozó diabetológusokra.

Irodalom

- Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM: Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995; 12(7): 622-627. doi:10.1111/j.1464-5491.1995.tb00553.x
- Kordonouri O, Charpentier N, Hartmann R: GADA positivity at onset of type 1 diabetes is a risk factor for the development of autoimmune thyroiditis. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(1): 31-33. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00666.x
- Villano MJ, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y: Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1458-1466. doi:10.1210/jc.2008-2193
- Maxon HR, Kreines KW, Goldsmith RE, Knowles HC Jr: Long-term observations of glucose tolerance in thyrotoxic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135(11): 1477-1480. DOI:10.1001/archinte.1975.00330110067009
- Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane I: Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1999; 75(886): 467-470. doi:10.1136/pgmj.75.886.467
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al.: Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 785-790. doi:10.1530/EJE-08-0797
- Chen HS, Wu TE, Jap TS, Lu RA, Wang ML, Chen RL, et al.: Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007; 24(12): 1336-1344. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02270.x
- Yang GR, Yang JK, Zhang L, An YH, Lu JK: Association between subclinical hypothyroidism and proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2010; 222(4): 303-310. doi:10.1620/tjem.222.303
- Erichsen MM1, Lovås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al.: Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4882-4890. doi:10.1210/jc.2009-1368
- Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)*. 1981; 60(5): 355-362. doi:10.1097/00005792-198109000-00003
- Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al.: Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: Addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 128-134. doi:10.1210/jc.2004-0874
- Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y: Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(1): e19-20. doi:10.1016/j.diabres.2008.10.015
- Ismail AA: The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(11): 1715-1724. doi:10.1515/cclm-2015-1255
- Lamy PJ, Sault C, Renard E: High fasting serum insulin level due to autoantibody interference in insulin immunoassay discloses autoimmune insulin syndrome: a case report. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016; 74(4): 490-494. doi:10.1684/abc.2016.1168
- Sharwood EF, Hughes IP, Pretorius CJ, Trnka P, Peake J, Huynh T: Therapeutic plasma exchange normalizes insulin-mediated response in a child with type 1 diabetes and insulin autoimmune syndrome. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(1): 171-179. doi:10.1111/pedi.12522

16. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P: Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(2): 87-100. doi:10.1097/00005792-200203000-00001
17. Censi S, Mian C, Betterle C: Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med* 2018; 6(17): 335. doi:10.21037/atm.2018.07.32
18. Kahaly GJ: Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2009; 161(1): 11-20. doi:10.1530/EJE-09-0044
19. Cutolo M: Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 2014; 13(2): 85-89. doi:10.1016/j.autrev.2013.07.006
20. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ: Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 67-79. doi:10.4239/wjd.v6.i1.67
21. Kahaly GJ, Frommer L: Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(1): 91-98. doi:10.1007/s40618-017-0740-9
22. Russo MW, Fried MW: Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124(6): 1711-1719. doi:10.1016/s0016-5085(03)00394-9
23. Weijl NI, Van der Harst D, Brand A, Kooy Y, Van Luxemburg S, Schroder J, et al.: Hypothyroidism during immunotherapy with interleukin-2 is associated with antithyroid antibodies and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1376-1383. doi:10.1200/JCO.1993.11.7.1376
24. Savoia P, Astrua C, Fava P: Ipilimumab (Anti-Ctla-4 Mab) in the treatment of metastatic melanoma: Effectiveness and toxicity management. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(5): 1092-101. doi:10.1080/21645515.2015.1129478
25. Jones JL, Coles AJ: Campath-1H treatment of multiple sclerosis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 27-31. doi:10.1159/000109935
26. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, et al.: Characteristics of autoimmune thyroid disease occurring as a late complication of immune reconstitution in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(2): 98-106. doi:10.1097/01.md.0000159082.45703.90

Közlésre érkezett: 2019. március 21.

Közlésre elfogadva: 2019. október 8.

A levelezésért felelős szerző címe:

Dr. Takács István

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika

1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/a

E-mail: takacs.istvan@med.semmelweis-univ.hu