



УДК 616-053.3/4:616.379_008.64:616.523-022.6:612.017

СЕНАТОРОВА Г.С.

Харківський національний медичний університет

ПОМАЗУНОВСЬКА О.П., ШУЛЬГА Н.В.

Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Харків

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ НА ТЛІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Резюме. У статті наведені дані щодо клініко-лабораторних особливостей імунологічної відповіді в дітей залежно від наявності герпесвірусного інфікування. Усі діти були розподілені на 3 групи: I група — діти з уперше виявленим цукровим діабетом I типу; II група — діти, інфіковані герпесвірусами (цитомегаловірус; вірус Епштейна — Барр; вірус простого герпесу 1-го, 2-го типу); III група — без герпесвірусного інфікування, без ознак цукрового діабету. На підставі спостережень авторів був встановлений асоціативний зв'язок між появою специфічних антитіл до глютамінокислої декарбоксілази в дітей, інфікованих герпесом, і підвищенням рівня імуноглобулінів G до герпесвірусної інфекції. Отримані результати розкривають ще один шлях профілактики розвитку цукрового діабету.

Ключові слова: діти, імунологічний статус, герпесвірусна інфекція, специфічні антитіла до глютамінокислої декарбоксілази, цукровий діабет I типу.

Вступ

Поширеність цукрового діабету для всіх вікових груп у всьому світі, за оцінками експертів, становила 2,8 % у 2000 році. Загальне число людей із діабетом, згідно з прогнозами, збільшиться з 171 мільйона в 2000 році до 366 мільйонів до 2030 року. [1] Ці дані показують, що масове поширення діабету буде тривати, і цілком імовірно, що ці цифри недооцінюють майбутнє поширення діабету [3].

Аналіз клінічного матеріалу, вивчення динаміки росту захворюваності на цукровий діабет переконують нас у тому, що відбувається зміна вікової структури («омолодження») вищезазначеної патології. Якщо кілька років тому цукровий діабет у дітей перших років життя був казуїстикою, у наш час він вже не рідкість. В останній час відбувається значне зростання захворюваності серед дітей молодше 5 років життя [2, 4].

Виражений ріст захворюваності на цукровий діабет дозволив визначити даний феномен як глобальну епідемію. Сучасна концепція розглядає цукровий діабет I типу як результат взаємодії генетичної схильності, автоімунних процесів, факторів зовнішнього середовища.

У численних дослідженнях продемонстровано, що одним [5, 6] із доведених тригерів навколишньо-

го середовища цукрового діабету I типу є внутрішньоклітинні інфекції [2, 7, 3], що є пусковим механізмом автоімунної агресії в формуванні автоантитіл проти β -клітин підшлункової залози. Також існує концепція, відповідно до якої збільшення деструкції β -клітин внаслідок перевантаження такими факторами ризику, як швидкий ріст і збільшення маси тіла в ранні періоди життя, є фактором більш раннього дебюту захворювання. Тому міжнародні концепції спрямовані на активне виявлення тригерів і факторів ризику в дітей із підвищеним ризиком від народження [4].

Огляд Експертизи суспільної охорони здоров'я (NHANES III) продемонстрував, що у 40 % населення має місце попередник діабету — порушення толерантності до глюкози [9, 10]. На доклінічному етапі воно може тривати місяці й роки й не бути діагностованим. У цей час можна визначити антитіла як маркери автоімунного процесу в β -клітинах підшлункової залози: автоантитіла до острівцевих клітин, автоантитіла до глютамадегідрогенази (GAD) [4].

© Сенаторова Г.С., Помазуновська О.П.,
Шульга Н.В., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Як відомо, в осіб із наявністю генетичної схильності до цукрового діабету I типу змінена реакція на фактори навколишнього середовища, що виражено в ослабленій противірусній імунній відповіді [11]. При цукровому діабеті I типу особлива увага приділяється вірусам простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Епштейна — Барр (ВЕБ), краснухи, епідемічного паротиту, вітряної віспи, Коксаки В4 [12, 13]. Дослідженнями встановлено, що у хворих, які померли від цукрового діабету I типу, виявлені характерні гістологічні зміни в острівцях (інфільтрація й дегенерація бета-клітин). Ці зміни одержали назву «інсуліт» і спостерігаються при вірусних і автоімунних процесах. Проте точні докази клінічного значення вірусної інфекції одержати важко, оскільки виділення вірусу у хворих на діабет не завжди можливе. Але за результатами оцінки інфікування дітей у дебюті цукрового діабету I типу відзначено, що 88,6 % дітей є вірусінфікованими [4, 14, 15].

Дослідники вважають, що процес персистенції герпесвірусної інфекції супроводжується інтеграцією інфекта в геном клітини хазяїна і при цьому розвивається вторинний імунний дисбаланс [8]. На їхню думку, розвиток стресової ситуації на тлі хронічної соматичної патології викликає реактивацію інфекційного процесу. Із числа залоз внутрішньої секреції частіше пошкоджується підшлункова залоза, з'являються клінічні симптоми цукрового діабету I типу. При цьому зміни підшлункової залози у вигляді склерозу й ліпоматозу строми, атрофії острівців Лангерганса розглядаються як результат цитопатичної дії вірусу на ендокринний та екзокринний відділи цього органа [15].

У зв'язку з актуальністю виявлення цукрового діабету в дітей на доклінічному етапі, для запобігання гострим ускладненням має першорядне значення впровадження нових методів ранньої діагностики.

Мета дослідження: удосконалення методів ранньої діагностики цукрового діабету I типу в дітей шляхом вивчення біохімічних маркерів (антитіла до глютамінокислої декарбоксилази) як факторів ризику та особливостей імунної відповіді в дітей раннього й дошкільного віку з цукровим діабетом I типу на тлі герпесвірусної інфекції.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі КУОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Харкова.

Під спостереженням перебувала 121 дитина. Вік дітей від 1 місяця до 6 років. Діти були розподілені на три групи: I група (25 дітей) — діти з уперше виявленим цукровим діабетом I типу. З них 21 дитина інфікована герпесвірусною інфекцією, 4 не інфіковані; вони перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні зі скаргами на підвищену спрагу (96 % дітей), схуднення (76 %), слабкість (54 %). Середній вік дітей стано-

вив $3,5 \pm 1,4$ року. Серед пацієнтів було 13 хлопчиків, 12 дівчаток. Усі діти мали тяжкий ступінь захворювання. II група (74 дитини) — діти, інфіковані герпесвірусами (ЦМВ; ВЕБ; ВПГ 1-го, 2-го типу; вірус герпесу 6-го типу), без ознак цукрового діабету. До клініки діти госпіталізовані зі скаргами на кашель (72 %), підвищення температури тіла (88 %), катаральні зміни слизової оболонки носоглотки (97 %) різного ступеня вираженості. Діти перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні з приводу позалікарняної пневмонії, бронхіту. Середній вік становив $9,00 \pm 1,06$ місяця. У цій групі хлопчиків було 50, дівчаток — 24. У 31 % дітей при госпіталізації стан розцінений як тяжкий, 69 % мали стан середнього ступеня тяжкості. До контрольної III групи увійшли 22 дитини з відсутністю IgG до герпесвірусів, без ознак цукрового діабету. Діти перебували на лікуванні в інфекційно-боксованому відділенні з приводу гострих респіраторних захворювань і мали скарги на кашель (86 %), риніт (97 %), гіпертермію (92 %). Середній вік дітей — $9 \pm 0,6$ місяця, серед них було 13 хлопчиків, 9 дівчаток. У 18 % дітей при госпіталізації стан розцінений як тяжкий, 82 % мали стан середньої тяжкості.

У всіх обстежених пацієнтів вивчався анамнез життя та захворювання, спадковість, а також дані об'єктивного огляду дитини.

Проводилося виявлення специфічних антитіл класу імуноглобуліни G методом парних сироваток до вірусу простого герпесу 1-го, 2-го типу, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна — Барр, вірусу герпесу 6-го типу шляхом імуноферментного аналізу. Оцінка імунологічної реактивності (клітинна ланка: CD₄, CD₈, CD₁₆, CD₂₂) проводилася методом імуноферментного аналізу. Глюкоза крові оцінювалася глюкозооксидазним методом. Антитіла до глютамінокислої декарбоксилази (антитіла до основного антигену бета-клітин підшлункової залози) виявляли методом непрямого двоступінчастого хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA), аналізатор Liaison, тест-системи DiaSorin (Італія).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою комп'ютерного пакету програм Microsoft Excel. Результати статистичної обробки даних приводились до показника *p*. Значення $p \leq 0,05$ вважалися вірогідно значимими.

Результати досліджень та їх обговорення

Для кваліфікованої оцінки наслідків впливу факторів за даними анамнезу й визначення ризику виникнення цукрового діабету у дітей зверталась увага на такі анамнестичні показники: обтяжена спадковість та перебіг вагітності, середні показники маси тіла при народженні, частота гострих респіраторних захворювань (табл. 1).

Оцінка анамнестичних даних згідно з табл. 1 дозволяє стверджувати, що діти I групи у вірогід-

но більшому відсотку випадків (36,0 %) мали обтяжену спадковість за цукровим діабетом ($p \leq 0,05$). У них же в більшості випадків зареєстрована обтяженість за цукровим діабетом II типу. У матерів дітей I, II та III груп перебіг вагітності був обтяжений дефіцитною анемією, токсикозом, загрозою переривання, гестозом другої половини вагітності. Але вірогідної різниці в групах не відзначено.

Діти, які захворіли на цукровий діабет I типу, мали вірогідно вищу вагу при народженні (3681 ± 325 г), ніж діти II (3371 ± 455 г) та III (3338 ± 713 г) груп, $p \leq 0,05$. Виявлена схильність до більш частих захворювань на гостру респіраторну інфекцію серед пацієнтів I групи (20,0 %), тоді як у хворих III групи цей показник дорівнював 9,0 % і був вірогідно нижчим порівняно з II групою (9,2 %), $p \leq 0,05$.

Відомо, що в розвитку імунної системи спостерігаються «критичні періоди», коли відбувається перемикання процесів регуляції й підвищується чутливість організму до інфекційних агентів, у тому числі до герпесвірусної інфекції. Особливості імунної відповіді дозволяють панкреатотропним вірусам провокувати розвиток у підшлунковій залозі аутоімунних та запальних процесів. На частку T-клітин у крові припадає 75 % від загального числа лімфоцитів. Усі вони відрізняються наявністю на мембрані маркерів — кластерів диференціювання (CD). У табл. 2 подано оцінку результатів відхилення середніх показників від норми клітинної ланки імунологічного статусу в дітей груп порівняння. Розрахунок виконувався за допомогою формули:

$$\text{частка відхилення} = \frac{\text{показник CD}_{\text{пацієнта}}}{\text{середня норма CD}}$$

Частка відхилення від середніх показників CD_4 -хелперів (індукторів), що регулюють силу імунної відповіді на чужорідний антиген та контролюють антигенний гомеостаз, знижена на 15,5 % ($0,84 \pm 0,20$) у дітей II групи, на 14 % ($0,86 \pm 0,20$) у III групі та на 1,5 % ($0,99 \pm 0,20$) у I групі ($p \leq 0,05$). Індекс CD_4/CD_8 у дітей II групи зменшений на 26,5 % ($0,73 \pm 0,30$) порівняно з нормою, переважно за рахунок відхилення рівня CD_4 , і, навпаки, у дітей, хворих на цукровий діабет, він збільшений на 26 % ($1,26 \pm 0,40$) порівняно з II групою зі статистичною вірогідністю $p \leq 0,05$.

Показники CD_8 у дітей II групи вірогідно збільшені ($1,15 \pm 0,30$) порівняно з I групою ($0,78 \pm 0,20$), $p \leq 0,05$. Діти III групи не мали відхилення від середньої норми.

Показники CD_{16} , що відповідають за противірусний імунітет, збільшені в усіх обстежених групах. Але в дітей II групи вміст вищезазначеного кластера диференціювання був більшим ($1,74 \pm 0,40$) порівняно з I та III групами, результати яких вірогідно не відрізнялися ($1,49 \pm 0,40$ та $1,51 \pm 0,40$ відповідно).

За результатами проведеного дослідження в дітей груп порівняння встановлено зниження CD_{22} від середньої норми в пацієнтів I групи ($0,9 \pm 0,2$). У II групі відхилень за рівнем CD_{22} не виявлено, $p \leq 0,05$. Таким чином, дефіцит кластерів диференціювання (CD_{22}) та збільшення рівня CD_{16} у дітей I групи свідчить про імунологічну недостатність.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика анамнестичних даних, абс. (%)

Анамнестичні дані	I група, n = 25	II група, n = 74	III група, n = 22
Обтяжена спадковість за цукровим діабетом	9 (36,0)*	8 (10,5)**	3 (13,6)
Розподіл за типами:			
— за I типом	2	2	1
— за II типом	7	7	2
Обтяжений перебіг вагітності (дефіцитна анемія, токсикоз, загроза переривання, гестоз)	18 (72,0)*	70 (92,1)**	21 (95,4)
Середні показники маси при народженні, г	$3681 \pm 325^*$	3371 ± 455	3338 ± 713
Гострі респіраторні захворювання (> 4 рази/рік)	5 (20,0)	7 (9,2)**	2 (9,0)

Примітки: * — вірогідність різниці показників між групами порівняння I та II, $p \leq 0,05$; ** — вірогідність різниці показників між групами порівняння II та III, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Частка відхилення середніх показників від норми клітинної ланки імунологічної відповіді в дітей

Показники клітинної ланки	I група, n = 25	II група, n = 74	III група, n = 22
CD_4/CD_8 , од.	$1,26 \pm 0,40^*$	$0,73 \pm 0,30^{**}$	$0,92 \pm 0,60$
CD_4 , %	$0,99 \pm 0,20^*$	$0,84 \pm 0,20^{**}$	$0,86 \pm 0,20$
CD_8 , %	$0,78 \pm 0,20^*$	$1,15 \pm 0,30$	$1,06 \pm 0,30$
CD_{16} , %	$1,49 \pm 0,40^*$	$1,74 \pm 0,40^{**}$	$1,51 \pm 0,40$
CD_{22} , %	$0,9 \pm 0,2^*$	$1,01 \pm 0,30$	$0,89 \pm 0,30$

Примітки: * — вірогідність різниці показників між групами порівняння I та II, $p \leq 0,05$; ** — вірогідність різниці показників між групами порівняння II та III, $p \leq 0,05$.

Таблиця 3. Кількість дітей із виявленими специфічними антитілами до глютамінокислої декарбоксилази, абс. (%)

Показники	I група, n = 25	II група, n = 74	III група, n = 22	Критерій вірогідності
Антитіла до глютамінокислої декарбоксилази, ІЕ/мл	0 (0,0)	5 (4,13)*	1 (0,8)	0,347

Примітка: * — вірогідність різниці показників між групами порівняння, $p \leq 0,05$.

Таблиця 4. Середні рівень глюкози в сироватці крові в дітей груп порівняння

Середні показники	I група, n = 25	II група, n = 76	III група, n = 22	Критерій вірогідності
Глюкоза крові, ммоль/л	15,2 ± 0,9	4,6 ± 0,9*	4,1 ± 1,0	1,578

Примітка: * — вірогідність різниці показників між групами порівняння, $p \leq 0,05$.

Серед факторів, що дозволяють зарахувати пацієнтів до групи підвищеного ризику щодо захворювання на цукровий діабет I типу в дітей, відзначена поява специфічних антитіл до глютамінокислої декарбоксилази в сироватці крові. Порівняльний аналіз у дітей II і III груп показав вірогідні розбіжності (табл. 3).

При аналізі даних показників у дітей II групи вірогідно частіше, ніж у III групі, відзначалися антитіла до глютамінокислої декарбоксилази, що були асоційовані з підвищенням рівня імуноглобулінів G до герпесвірусної інфекції ($p \leq 0,05$), критерій вірогідності дорівнює 0,347. У дітей I групи антитіла не виявлялися з урахуванням розвитку цукрового діабету I типу. Слід також зазначити, що у 4,1 % дітей II групи гіперімуноглобулінемія до глютамінокислої декарбоксилази поєднувалася з одноразовим підвищенням глюкози крові до 6–7 ммоль/л. Отже, отримані дані можуть характеризувати більш виражений зв'язок імунологічного й метаболічного порушення в організмі дітей, інфікованих герпесвірусами, що дає уявлення про розвиток цукрового діабету в дітей.

Встановлено, що до порушення гомеостазу глюкози крові призводять дефекти на рівні панкреатичних бета-клітин, що мають інсулінові рецептори [10]. Порівняльний аналіз у дітей II і III груп показав вірогідну різницю показників глюкози крові (табл. 4).

У хворих I групи середній рівень глікемії становив 15,2 ± 0,9. У пацієнтів, які сформували II та III групи, показники глюкози крові не мали відхилення від норми, але при порівнянні кількісний уміст в сироватці крові глюкози вірогідно ($p \leq 0,05$) відрізнявся в дітей II (4,6 ± 0,9) і III (4,1 ± 1,0) груп, критерій вірогідності 1,578. Встановлені дані свідчать, що в дітей II групи на тлі герпесвірусної інфекції має місце порушення толерантності до глюкози крові.

Висновки

1. Аналіз клініко-анамнестичних даних показує, що у формуванні факторів ризику розвитку цукрового діабету I типу в дітей особливе значення має обтяжена спадковість за цукровим діабетом ($p \leq 0,05$). Встановлено, що діти, хворі на цукровий діабет I типу (I група), мали вірогідно вищий

середній показник маси тіла при народженні порівняно з II (діти, інфіковані герпесвірусом, без ознак цукрового діабету) та III групою (діти, не інфіковані герпесвірусною інфекцією, без ознак цукрового діабету) ($p \leq 0,05$). Пацієнти I та II групи вірогідно частіше хворіли на гостру респіраторну інфекцію протягом року ($p \leq 0,05$).

2. Діти I і II групи вірогідно частіше ($p \leq 0,05$) мали відхилення від норми середніх показників клітинної ланки імунологічної відповіді (CD_4 , CD_8 , CD_{16} , CD_{22}), що розцінюється як ознака імунологічної недостатності.

3. Серед дітей II групи відмічають вірогідно частіше появу специфічних антитіл до глютамінокислої декарбоксилази в сироватці крові, $p \leq 0,05$.

4. Виявлено, що середній рівень глікемії у дітей II групи вірогідно вищий порівняно з III групою ($p \leq 0,05$).

Список літератури

1. Setacci C., de Donato G., Setacci F., Chisci E. Diabetic patients: epidemiology and global impact // *Journal of Cardiovascular Surgery*. — 2009. — № 50(3). — P. 263-273.
2. Сенаторова А.С., Тельнова Л.Г., Чайченко Т.В., Стенковая И.В., Шульга Н.В., Лутай Т.В. Внутриклеточное инфицирование и ранний дебют сахарного диабета I-го типа у детей // *Здоровье ребенка*. — 2008. — № 5 (14). — С. 12-15.
3. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение / ред. перевода Н.А. Федорова. — М.: Практика, 2008. — 496 с.
4. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 // *Pediatric Diabetes. Compendium September*. — 2009. — Vol. 10. — P. 1–210.
5. Atlas of Type 2 Diabetes by Jay S. Skyler // *International Standard Book N.* — 13. — 2009.
6. John A. Seibel Risk Factors for Gestational Diabetes // *WebMD, LLC*. — 2010.
7. Абатуров А.Е. ННВ-6-инфекция у детей // *Здоровье ребенка*. — 2007. — № 3 (6). — С. 70-81.
8. Юлиш Е.І. Цитомегаловірусна інфекція. Особливості клінічного впливу у дітей раннього віку // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 6(27). — С. 97-104.
9. Seniors and Diabetes. Elderly And Diabetes-Diabetes and Seniors // *LifeMed Media*. — 2006.
10. Sicree R., Shaw J., Zimmet P. Diabetes and impaired glucose tolerance / Gan D., editor // *Diabetes atlas. International diabetes federation*. — 3rd ed. — Belgium: International Diabetes Federation, 2006. — P. 15-103
11. Yeung W.C.G., Rawlinson W.D., Craig M.E. et al. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies // *British Medical Journal*. — 2011. — Vol. 342. — P. 35.

12. *Related diabetes articles* Type 1 diabetes in children linked with viral infection [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/117739-overview> — Fri, 04 Feb 2011. — Назва з екрану.

13. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.diabetes.co.uk/news/2011/Jan/mp-argues-for-change-to-diabetes-hgv-rules-91678098.html> MP argues for change to diabetes HGV rules — Fri, 28 Jan 2011. — Назва з екрану.

14. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007* // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — № 7. — P. 343–351.

15. Gillespie K.M. *Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention* // *Canadian Medical Association Journal*. — 2006. — Vol. 175. — P. 165–170.

16. Marko A. Shperl I.S.I. *Journal Citation Reports*. — 2010: *endocrinology and a metabolism*: 77/116; *Pediatrics*: 30/107.

Отримано 24.04.13 □

Сенаторова Г.С.

Харьковский национальный медицинский университет
Помазуновская Е.П., Шульга Н.В.

Областная детская клиническая больница, г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА НА ФОНЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Резюме. В статье приведены данные относительно клинико-лабораторных особенностей иммунологического ответа у детей в зависимости от наличия герпесвирусного инфицирования. Все дети были разделены на 3 группы: I группа — дети с впервые выявленным сахарным диабетом I типа; II группа — дети, инфицированные герпесвирусами (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр; вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа); III группа — дети без вирусного инфицирования, без признаков сахарного диабета. На основании наблюдений авторов была установлена ассоциативная связь между появлением специфических антител к глютаминнокислой декарбоксилазе у детей, инфицированных герпесом, и повышением уровня иммуноглобулинов G к герпесвирусной инфекции. Полученные результаты раскрывают еще один путь профилактики развития сахарного диабета.

Ключевые слова: дети, иммунологический статус, герпесвирусная инфекция, специфические антитела к глютаминнокислой декарбоксилазе, сахарный диабет I типа.

Senatorova G.S.

Kharkiv National Medical University
Pomazunovska O.P., Shulga N.V.

Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

FEATURES OF THE IMMUNE RESPONSE IN INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I AGAINST HERPES VIRUS INFECTION

Summary. The article presents data on the clinical and laboratory features of the immunological response in children depending on the presence of herpes virus infection. All the children were divided into 3 groups: I group — children with newly diagnosed diabetes mellitus type I, II group — children who are infected with herpes viruses (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus type 1, 2; III group — children without viral infection, without signs of diabetes. Based on the observations of the authors, association was established between the appearance of specific antibodies to glutamic acid decarboxylase in children infected with herpes, and increased levels of immunoglobulin G to herpes virus infection. The findings reveal another way to prevent the development of diabetes.

Key words: children, immunological status, herpes virus infection, specific antibodies to glutamic acid decarboxylase, diabetes mellitus type I.