مقایسه بیماران مبتلا به دیابت پنهان خودایمن و دیابت نوع ۱ از نظر سابقه خانوادگی دیابت

*محمد خوشرو: دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم، ایران (*نویسنده مسئول). mohammad.khoshroo@yahoo.com
مهدی شکرابی: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
محمد ابراهیم خمسه: مرکز تحقیقات غدد، انستیتو غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
ناصر کلهر: آزمایشگاه سلول‌های بنیادی، جهاد دانشگاهی استان قم، قم، ایران.
لیلا نوین: هتل بیمارستان گاندی، تهران، ایران.
زهرا شیری: گروه بیولوژی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
محمد خازنی: گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.
مهدی یوسفی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۶/۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۶/۷/۴

چکیده

زمینه و هدف: دیابت پنهان خودایمن بزرگسالی (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) نوعی دیابت نوع ۱ است که ابتدا با درمان‌های خوراکی کنترل می‌شود. اما با پیشرفت بیماری نیاز به انسولین پیدا می‌شود. یکی از فاکتورهای خطر LADA سابقه خانوادگی دیابت است که بخوبی شناخته نشده است. هدف این مطالعه مقایسه بیماران LADA و دیابت نوع۱ از نظر سابقه خانوادگی است.

روش کار: در این مطالعه، ۱۲۶ بیمار شامل ۸۶ بیمار دیابت تیپ۲ و ۴۰ بیمار دیابت نوع ۱ حضور داشتند. در ابتدا دو گروه از نظر ویژگی‌های بیوشیمیایی، انتروپومتریک و کلینیکی مقایسه شدند. برای شناسایی افراد LADA در بین مبتلایان به دیابت نوع ۲ آنتی بادی‌های ضد جزیره شامل GADA، ICA و IA2A از طریق الایزا بررسی شدند. سپس بیماران LADA و بیماران دیابت نوع۱ از نظر سابقه خانوادگی دیابت مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌های این مطالعه، ۲۶ نفر (۷۴/۲۸درصد) از بیماران LADA و ۱۷ نفر (۴۲/۵) از مبتلایان به دیابت نوع ۱سابقه خانوادگی دیابت داشتند. همچنین بین سابقه خانوادگی دیابت و ابتلای به LADA ارتباط معنی‌داری مشاهده شد (OR= ۳/۹۱، IC = 45/10- 46/1 و p=۰/۰۰۵). میانگین غلظت پپتید C در بیماران LADA که سابقه خانوادگی داشتند ۰/۶۲±۰/۲۲و در افراد فاقد آن ۱/۰۵±۰/۴۳ نانوگرم بر میلی لیتر بود که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد (p=۰ /۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که سابقه خانوادگی دیابت می‌تواند به عنوان یک فاکتور خطر برای LADA در نظر گرفته شود و همچنین ممکن است اثر خود را از طریق کاهش ارثی انسولین اعمال کند.

کلیدواژه‌ها: دیابت پنهان اتوایمیون بزرگسالی، اتوآنتی بادی، دیابت ملیتوس نوع۱، سابقه خانوادگی دیابت

مقدمه

دیابت نوع ۱ نوعی بیماری خودایمنی است که در آن به‌واسطه تخریب اتوایمیون سلول‌های ترشح‌کننده انسولین نقص در ترشح انسولین دیده می‌شود (۱). بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در خون محیطی خود دارای اتوآنتی‌بادی‌های ضد جزیره هستند که سه نوع از آن‌ها شامل Islet Cell Antibody، Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody و Tyrosine Phosphatase- Like Insulinoma Antigen2antibody می‌باشد (۱و۲). همچنین تعدادی از بیماران دیابتیک که برخلاف نوع ۱ کلاسیک بیماری آن‌ها در بلوغ ظاهر می‌شود و در ابتدا نیازمند انسولین نیستند و Latent Autoimmune Diabetes of Adults یا LADA نامیده می‌شوند، در سرم خون خود اتوآنتی‌بادی‌های مرتبط با دیابت دارند (۳و۴).

تفاوت در اتوایمیونیتی نسبت به سلول‌های جزیره، تنظیم پاسخ ایمنی و پاسخ سلول‌های بتا به تهاجم ایمنی می‌تواند توجیه‌گر طیف وسیع تظاهرات کلینیکی دیابت ۱ باشد که محدوده‌ای از علائم حاد در کودکان تا عدم وابستگی به انسولین در هنگام تشخیص (LADA) دارد (۵). در افرادی که چاق نیستند و ظاهراً دیابت تیپ ۲ دارند، باید تست‌های مربوط به آنتی‌بادی‌های ضد سلول

Archive of SID
www.SID.ir

جزیره انسولین و گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز انجام شود و البته همه افرادی که LADA دارند، لاغر نیستند و ممکن است چاق باشند (۶). در بیشتر موارد بیماران مبتلا به LADA توسط پزشکان به اشتباه تیپ ۲ تشخیص داده می‌شوند (۶) اما این بیماران زودتر از مبتلایان به دیابت تیپ ۲ به انسولین وابسته می‌شوند. در صورت عدم کنترل صحیح قند و بروز عوارض ناشی از عدم درمان صحیح هزینه‌های هنگفتی به بیمار و بهداشت و درمان کشور وارد می‌شود. به همین دلیل شناسایی این افراد اهمیت دارد. از طرفی دیگر چه دیابت تیپ ۱ و دیابت پنهان بزرگسالان روند ایمونوپاتوژنز مشابهی دارند اما اختلافاتی را نیز با هم دارند (۷). این اختلافات باعث شده است تا روند بروز علائم کندتر باشد. حتی در جمعیت‌های متفاوت فاکتورهایی که باعث حساسیت به هرکدام از این موارد می‌شوند با هم اختلاف دارند. تعیین این الگوی اختلافی باعث درک صحیح ما از ایمونوپاتوژنز دیابت تیپ۱و LADA و ایجاد راهکارهای صحیح تشخیصی می‌گردد. دیابت پنهان خودایمنی و دیابت نوع ۱ هر دو با اتوایمونیتی نسبت به سلول‌های جزیره مشخص می‌شوند که این موضوع را می‌توان با حضور اتوآنتی‌بادی‌های در گردش نشان داد. با این وجود سن شروع بیماری و دوره کلینیکی کمتر تهاجمی LADA نشان از وجود تفاوت‌های کیفی و کمی بین LADA و تیپ یک دارد (۸). از طرفی ملاک اینکه LADA تیپ یک است بر پایه شباهت‌های ژنتیکی و ایمونولوژیکی استوار است (۸). بنابراین باید کوشش گردد تا این تفاوت‌ها و شباهت‌ها هر چه بهتر مشخص گردد.

یکی از فاکتورهای خطر مورد چالش در ایجاد LADA سابقه خانوادگی دیابت است. برخی از مطالعات داشتن سابقه خانوادگی دیابت را فاکتور خطر می‌دانند. درحالی‌که برخی مطالعات دیگر آن را رد می‌کنند (۹). بنابراین در این تحقیق هدف این است که بیماران دیابت نوع ۱ و LADA ازنظر سابقه خانوادگی دیابت مقایسه شوند.

روش کار

بیماران: در این مطالعه توصیفی مقطعی، ۸۶ بیمار دیابتی با فنوتیپ نوع ۲ که در محدوده سنی ۳۱ تا ۶۷ سال سن قرار داشتند جهت تشخیص بیماران LADA و نیز ۴۰ بیمار دیابت نوع ۱ مورد انتخاب شدند. افراد مورد مطالعه از بیماران دیابتی که جهت کنترل دیابت به بیمارستان کامکار قم مراجعه می‌کردند و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه برای افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ شامل سابقه بیماری دیابت به مدت ۵ سال یا کمتر ، سن ابتلای ۳۰ سال و بالاتر، عدم سابقه کتونوری یا کتواسیدوز و عدم مصرف انسولین حداقل ۶ ماه پس از تشخیص بیماری بود. دیابت نوع ۱ بر اساس سن کمتر از ۲۰ سال در هنگام تشخیص و نیازمندی به انسولین در هنگام تشخیص تعریف گردید. معیارهای خروج از مطالعه شامل پانکراتیت، درمان با کورتن، سکته قلبی و جراحی قلب ، نارسایی کبدی، دیابت حاملگی، سابقه پیوند اعضا و سرطان بود. بیماران LADA با سن بروز دیابت ۳۰ سال یا بالاتر، وجود اتوآنتی‌بادی ضد جزیره و عدم نیازمندی به انسولین حداقل ۶ ماه پس از تشخیص تعیین شدند.

پروتکل توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم تایید و پس از آن از تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. در مرحله بعد بیماران توسط پزشک متخصص غدد ویزیت گردیدند و پرسشنامه حاوی اطلاعاتی در مورد سن، جنس، مدت زمان بیماری، سن تشخیص بیماری، سابقه پرفشاری خون، سابقه چربی خون، سابقه خانوادگی دیابت، سابقه بیماری‌های خودایمنی، عوارض بیماری، نوع درمان، مدت زمان مصرف انسولین در صورت درمان با آن توسط بیماران تکمیل شد. درصورتی‌که پدر، مادر، پدربزرگ، مادربزرگ، خواهر، برادر، عمو ، خاله، دایی، عمه و یا فرزند بیمار طبق گفته بیمار دیابت داشته است برای وی سابقه خانوادگی در نظر گرفته می‌شد. سنجش‌های آنتروپومتریک شامل قد و وزن توسط پرسنل مجرب انجام شد.

Archive of SID
www.SID.ir

سنجش‌های بیوشیمیایی: خون محیطی پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی از هر بیمار گرفته شد. پس از تهیه سرم و تقسیم‌بندی آن، بخشی از سرم در دمای ۸۰- تا زمان سنجش آنتی‌بادی‌ها و پپتید C نگهداری شد. گلوکز خون توسط روش آنزیمی با استفاده از کیت تجاری انجام شد. میزان پپتید C با استفاده از کیت تجاری (IBL، آمریکا) تعیین شد. میزان حساسیت کیت ۰/۰۶۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات آن کمتر از ده درصد بود. غلظت‌های پپتید-C با رسم منحنی استاندارد حاصل از جذب نوری مربوط به مقادیر استانداردها تعیین گردید. میزان هموگلوبین A1c از طریق کروماتوگرافی تعویض یونی توسط کیت تجاری (بیوسیستم، اسپانیا) ارزیابی شد. به‌عنوان ماده ضد انعقاد در این سنجش از EDTA استفاده گردید.

سنجش آنتی‌بادی‌ها: آنتی‌بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GADA) توسط تکنیک الایزا با استفاده از کیت تجاری (RSR Ltd ، انگلیس) ، آنتی‌بادی ضد سلول‌های جزیره (ICA) با استفاده از کیت تجاری DRG International Inc)، آمریکا) و آنتی‌بادی ضد تیروزین فسفاتاز (IA2A) توسط کیت تجاری (Euroimmun، آلمان) ارزیابی گردید. برای GADA مقادیر برابر یا بیش از ۵ واحد بر میلی‌لیتر و برای IA2A مقادیر برابر یا بیش از ۱۰ واحد بر میلی‌لیتر طبق دستورالعمل کیت مثبت در نظر گرفته شد. برای ICA، طبق دستورالعمل کیت مقادیر مربوط به نمونه بیماران با استفاده از مقادیر جذب نوری مربوط به کنترل رفرانس محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل‌های آماری: نتایج به‌صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد .برای مقایسه دو گروه مستقل از آزمون‌های t مستقل و یو- من ویتنی استفاده گردید. در مورد متغیرهای کیفی مانند جنس جهت بررسی گروه‌ها از آزمون Chi-square استفاده گردید. همچنین p کمتر از ۵ درصد معنی‌دار در نظر گرفته شد. شاخص نسبت شانس (Odds ratio , OR) در فاصله اطمینان (confidence interval , CI) ۹۵ درصد به‌عنوان ملاک رابطه شدت مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۸۶ نفر بیمار با فنوتیپ دیابت نوع ۲ با دوره بیماری ۵ سال و کمتر ۳۵ نفر(۴۰/۷۰ درصد) ازنظر آنتی‌بادی‌های ضد جزیره مثبت بودند. این بیماران به‌عنوان LADA در نظر گرفته شدند.در جدول ۱ ویژگی‌های کلینیکی و دموگرافیک بیماران آمده است. بین دو گروه بیمار LADA و دیابت نوع ۱ ازنظر سن شروع بیماری ، سابقه خانوادگی دیابت، میزان گلوکز خون ناشتا میزان پپتید C و میزان هموگلوبین A1c اختلاف معنی‌داری وجود داشت. اما بین دو گروه ازنظر جنس اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. از ۵۱ نفر بیمار باقیمانده با فنوتیپ دیابت نوع۲ که ازنظر آنتی‌بادی منفی بودند ۴۴ نفر (۸۶/۲۷ درصد) سابقه خانوادگی دیابت داشتند که ازنظر آماری با افراد مبتلا به LADA اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌داد. ازنظر نمایه توده بدنی(وزن به مجذور قد) بین LADA (۴±۷۵/ ۲۹/۳۸) و افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ (۳±۴۷/ ۳۰/۰۹) اختلاف معنی‌داری (p=۰/۳۹) مشاهده نشد.از ۸۶ نفر بیمار مورد مطالعه دیابت نوع ۲ تعداد ۳۵ نفر برای آنتی‌بادی‌های ضد جزیره مثبت بودند. تعداد ۹ نفر(۲۵/۷۱ درصد) فقط برای GADA، ۸ نفر (۲۲/۸۶ درصد) فقط برای ICA مثبت بودند. هیچ‌کدام از بیماران برای IA2A به‌تنهایی مثبت نبودند. تعداد ۴ نفر (۱۱/۴۳ درصد) برای GADA و ICA و یک نفر (۲/۸۶ درصد) نیز برای GADA و IA2A مثبت بودند. همچنین ۱۳ نفر (۱۴/۳۷ درصد) هر سه آنتی‌بادی GADA، ICA و IA2A را با هم داشتند. از ۲۳ بیمار دیابت نوع ۱ که دوره بیماری آن‌ها ۵ سال و کمتر بود تعداد ۱۸ نفر(۷۸/۲۶ درصد) ازنظر آنتی‌بادی مثبت بودند. از این تعداد ۶ نفر (۳۳/۳۳ درصد) فقط برای GADA و یک نفر (۴/۳۵ درصد) برای ICA مثبت بودند. هیچ‌کدام از بیماران برای IA2A به‌تنهایی مثبت نبودند. ۴ نفر (۱۷/۳۹ درصد) از بیماران همزمان برای GADA و ICA و یک نفر (۴/۳۵ درصد) برای GADA و IA2A مثبت بودند. همچنین ۶ نفر (۳۳/۳۳ درصد) از بیماران همزمان هر سه آنتی‌بادی را در سرم خون خود داشتند.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱- ویژگی های کلینیکی و دموگرافیک بیماران

	دیابت پنهان خودایمنی بزرگسالی n : 35	دیابت نوع ۱ n : 40	P value
سن برحسب سال	۵۲/۸۳ ۹±/۲۰	۱۶/۶±۳۲/۲۱	*۰/۰۰۰
جنس (پسر/ دختر)	۱۶/۱۹	۲۲/۱۸	۰/۴۲
سن شروع بیماری بر حسب سال	۴۵/۹±۳۱/۶۷	۹/۴±۷۵/۷۷	*۰/۰۰۰
سابقه خانوادگی دیابت (٪)	۲۶ نفر(۷۴/۲۸)	۱۷ نفر(۴۲/۵۰)	*۰/۰۰۵
درمان با انسولین (٪)	۴ نفر(۱۱/۴۳)	۴۰ نفر(۱۰۰درصد)	
قند خون ناشتا بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر	۱۶۹/۹۹±۰۰/۴۷	۳۱۷/۸۶±۳۵/۸۳	*۰/۰۰۰
هموگلوبین A1C بر حسب درصد	۸/۲±۲۵/۵۱	۱۰/۱±۶۰/۹۷	*۰/۰۰۰
پپتید C بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر	۰/۰±۷۳/۳۴	۰/۰±۳۴/۱۹	*۰/۰۰۰

*p کمتر از ۵درصد

جدول ۲- وضعیت سابقه فامیلی دیابت در بستگان بیماران دیابت پنهان خودایمن و تیپ ۱

بستگی فامیلی	دیابت پنهان نوع۱ n=35	دیابت نوع۱ n=40	مقدار p
پدر	۹	۷	۰/۳۹
مادر	۷	۳	۰/۱۱
برادر	۴	۲	۰/۳۱
خواهر	۳	۲	۰/۵۴
پدربزرگ پدری	۵	۶	۰/۷۴
مادر بزرگ پدری	۳	۴	۰/۸۳
پدربزرگ مادری	۶	۴	۰/۳۷
مادر بزرگ مادری	۴	۳	۰/۵۶
عمو	۳	۳	۰/۸۶
عمه	۲	۱	۰/۴۸
دایی	۱	۱	۰/۹۳
خاله	۴	۳	۰/۵۶
هیچکدام	۹	۲۳	

بین سابقه خانوادگی دیابت و ابتلای به LADA ارتباط معنی‌داری مشاهده شد (OR=۳/۹۱، IC=۱/۴۶ -۱۰/۴۵ و p=۰/۰۰۵). میانگین غلظت پپتید C در بیماران مبتلا به دیابت پنهان خودایمنی که سابقه خانوادگی دیابت داشتند ۰/۰±۶۲/۲۲ و در افراد فاقد سابقه خانوادگی دیابت ۱/۰۵±۰/۴۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد (p= ۰ /۰۰۱). اطلاعات طرح نشان داد در تمامی مواردی که عمو، خاله، دایی یا عمه بیمار شرکت کننده در طرح، دیابت داشتند، پدربزرگ یا مادربزرگ وی نیز مبتلا بودند. در این مطالعه هیچگونه برتری فامیلی جهت ابتلا به دیابت پنهان خودایمن و تیپ ۱ مشاهده نشد (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داده است که در مقایسه با دیابت نوع ۱ سابقه خانوادگی دیابت می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور خطر برای دیابت پنهان خودایمن مطرح شود. تاثیر سابقه خانوادگی دیابت بر ایجاد LADA به خوبی تاثیر آن بر دیابت نوع ۱ و ۲ شناخته نشده است (۱۰). مطالعات نشان داده است که بیماران LADA ویژگی‌های ژنتیکی دیابت نوع ۱ شامل وابستگی به برخی آلل‌های HLA مثل HLA-DQB1 و HLA-DRB1 را دارند(۱۱). از طرف دیگر نتایج مطالعات نشان داده است که افراد مبتلا به LADA با احتمال بیشتری خویشاوند مبتلا به دیابت نوع ۲ دارند و در تحقیقی که در بریتانیا صورت گرفته مشخص شده که ۳۳ درصد افراد مبتلا به دیابت پنهان خودایمن

Archive of SID
www.SID.ir

فامیل مبتلا به دیابت نوع ۲ داشته اند (۱۲). این مطالعات نشان می دهند که ممکن است LADA ویژگی‌های مشترکی با دیابت نوع ۱ و ۲ داشته باشد. در این تحقیق توصیفی – مقطعی ما دریافتیم که سابقه خانوادگی دیابت می‌تواند در افراد LADA به‌عنوان یک فاکتور خطر باشد (OR برابر ۳/۹۱، IC ۱/۴۶ تا ۱۰/۴۵). نتایج حاصل از مطالعات تاثیر سابقه خانوادگی دیابت بر LADA نشان از تفاوت معنی‌دار LADA و دیابت نوع۱ دارد (۹و۱۲). فقدان سابقه خانوادگی دیابت در برخی از مبتلایان به دیابت نوع۱ ممکن است نشانگر این مطلب باشد که عفونت‌های ویروسی و یا تحریکات خودایمنی باعث تخریب سلول‌های بتا شده باشند. دیابت نوع ۱ بوسیله تخریب سلول‌های بتا با واسطه سیستم ایمنی ایجاد می‌شود. شروع روند دیابت وابسته به فاکتورهای محیطی است که با ژن‌های مستعدکننده جهت القای خودایمنی واکنش می دهند. عفونت های ویروسی بویژه انترویروس‌ها همانند کوکساکی ویروس ها بعنوان یک فاکتورمحیطی می‌توانند باعث بروز دیابت نوع ۱ شوند (۱۳). مطالعات نشان داده است که سابقه خانوادگی دیابت می‌تواند فاکتور خطر بروز LADA باشد چرا که ترکیبی از فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در بروز آن نقش دارند (۱۴). بعلاوه تحقیقات اخیر نشان داده است که افراد مبتلا به LADA ناهنجاری های متابولیکی بیشتری را نشان می دهند (۱۵). مقاومت انسولینی محوریت پاتوفیزیولوژی دیابت نوع۲ بوده و تحت تاثیر متغیرهای مختلفی از قبیل سن، نمایه توده بدنی، نژاد، فعالیت بدنی و داروها است. نقش مقاومت انسولینی در پاتوفیزیولوژی LADA به‌صورت ضدو نقیض گزارش شده است (۱۶و۱۷) اما نشان داده شده که هم چاقی و هم سایر فاکتورها در بروز مقاومت انسولینی در دیابت نوع ۲ و LADA نقش مهمی دارند و چون تعداد زیادی از افراد LADA چاق هستند پیامد کلینیکی این بیماران بوسیله واکنش مقاومت انسولینی که در بیماران دیابت نوع ۲ دیده می‌شود و تخریب سلول‌های بتا که در بیماران دیابت نوع۱ مشاهده می‌شود ، تعیین می‌گردد (۱۸). در واقع نوعی ناهمگونی ژنتیکی در LADA وجود دارد که باعث درجات متفاوتی از خودایمنی در این بیماران می‌شود. در مطالعه ای که صورت گرفته نشان داده شده است که آندسته از هاپلوتیپ های HLA که در ارتباط با دیابت نوع ۱ هستند، به‌صورت کلی با LADA نیز در ارتباط هستند اما عمدتا در بیماران LADA که تیتر بالای GADA دارند دیده می‌شوند.همچنین در این مطالعه نشان داده شده است که هیچ ارتباطی بین LADA و لکوس های غیر HLA مرتبط با دیابت نوع۱ وجود ندارد. ازطرفی بین ژنهای مرتبط با دیابت نوع ۲ یعنی TSPAN8 و FTO با LADA ارتباط معنی‌داری مشاهده شده است.نکته مهم این بوده است که این ژنها در افراد با تیتر کم GADA مشاهده شده است. ژن FTO در ارتباط با چاقی است (۱۹و۲۰). عدم اختلاف معنی‌دار نمایه توده بدنی در بیماران LADA با مبتلایان به دیابت نوع ۲ و وجود نمایه توده بدنی بالا در بیماران LADA در این مطالعه می‌تواند نشانگر وجوه اشتراکات ژنی بین دوگروه باشد. از طرفی تخریب کند سلول‌های بتا در بیماران LADA نسبت به دیابت نوع ۱ که در این مطالعه از طریق میزان پپتید C نیز مشاهده می‌شود نشانگر اختلاف در ژن های دخیل در خودایمنی در دو گروه LADA و نوع۱ است. در مطالعه صورت گرفته توسط پترسون ارتباط منفی بین تیتر GADA و سابقه خانوادگی در بیماران LADA نشان داده شده است. این نتایج ممکن است اثر قویتر ژن های غیر ایمنی در بیماران LADA که در دیابت نوع ۲ نیز نقش دارند اما نقش کمرنگی در دیابت نوع۱ دارند نشان دهد (۱۹و۲۱). در تحقیق حاضر نشان داده شده است که ۷۴/۲۸ درصد مبتلایان به دیابت پنهان خودایمن اقوام مبتلا به دیابت دارند که بیش از مطالعه Castleden HA و همکارانش (۲۲) است که آنرا ۳۳ درصد گزارش کرده اند . شاید دلیل آن این باشد که در این مطالعه هم سابقه دیابت نوع ۱ وهم نوع ۲ به‌عنوان سابقه لحاظ شده است. چرا که Castleden HA و همکارانش فقط سابقه دیابت نوع ۲ را مد نظر قرار داده اند. از طرفی پریانکا و همکارانش بر اساس سابقه در خویشاوند درجه یک

Archive of SID
www.SID.ir

، وجود سابقه خانوادگی را ۵۲ درصد گزارش کرده است که باز هم کمتر از یافته این تحقیق است (۹). یافته این تحقیق که نشان میدهد افراد مبتلا به دیابت پنهان خودایمن می‌توانند فامیل مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ داشته باشند مشابه سایر یافته‌ها است (۲۳و۲۴). میزان پپتید C در آندسته از افراد LADA که سابقه خانوادگی دیابت داشتند با افرادی که سابقه خانوادگی دیابت نداشتند تفاوت معنی‌داری را نشان می داد (p: ۰ /۰۰۱). بنابراین سابقه خانوادگی دیابت ممکن است از طریق تاثیر بر میزان انسولین اثر خود را اعمال می کند. این یافته مشابه سایر مطالعات انجام شده است (۲۲).

در مطالعه حاضر نتوانستیم هیچگونه برتری فامیلی جهت ابتلا به دیابت پنهان خودایمن و تیپ۱ را نشان دهیم. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که افرادیکه خویشاوند مرد مبتلا به دیابت دارند با احتمال بیشتری مبتلا به دیابت پنهان خودایمن می‌شوند. این موضوع در مورد دیابت نوع ۱ نیز صدق میکند (۲۲و۲۵). این موضوع می‌تواند تاییدی بر اشتراکات دیابت نوع۱ و دیابت پنهان خودایمن باشد.

نتایج این تحقیق نشان می دهد که ازنظر سابقه خانوادگی دیابت بین دیابت نوع۱ و LADA اختلاف معنی‌داری وجود دارد. بنابراین سابقه خانوادگی دیابت می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور خطر برای LADA در نظر گرفته شود. سابقه خانوادگی دیابت ممکن است از طریق تاثیر بر میزان انسولین اثر خود را اعمال می کند. تحقیقات بعدی با استفاده از حجم نمونه بیشتر و نیز بررسی های ژنتیکی در دوگروه دیابت پنهان خودایمن با سابقه خانوادگی دیابت و بدون آن و مقایسه همزمان آن‌ها با دیابت تیپ ۱ و تیپ ۲ می‌تواند ما را در درک اختلافات و نقش سابقه خانوادگی دیابت کمک کند.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح پژوهشی به شماره ۵۱۳۶ بوده که با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم به انجام رسیده است .بدینوسیله از مسئولان دانشگاه که شرایط اجرای فعالیتهای پژوهشی را فراهم آورند، وهمچنین پرسنل بیمارستان کامکار قم صمیمانه تشکر و قدردانی میگردد.

منابع

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 2010; 464:1293–1300.

2. Genovese S, Bazzigaluppi E, Gonc alves D, Ciucci A, Cavallo MG, Purrello F, et al . Clinical phenotype and B -cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. European Journal of Endocrinology 2006 ;154 : 441–447.

3. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1654–1659.

4. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. Diabetes 1999;48:150–157.

5. Seissler J. Latent (slowly progressing) autoimmune diabetes in adults. Curr Diab Rep 2008; 8(2):94-100.

6. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. Immunity 2010; 32(4):457-67.

7. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks–Worrell B. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age. Diabetes 2005; 54:62–67.

8. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Rev Endocr Metab Disord 2003; 4: 233 –241.

9. Brahmkshatriya PP, Mehta AA, Saboo BD, Goyal RK. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). ISRN Pharmacol 580202(2012).

10. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum C J, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. "Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent," Diabetologia, 2005; 48(11): 2206–2212.

11. Desai M, Zeggini E, Horton VA, Owen KR, Hattersley AT, Levy JC, et al. An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. Diabetologia 2007;50:68–73.

12. Qi X, Sun J, Wang J, Wang PP, Xu Z, Murphy M, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin China: a population based cross-sectional study. Diabetes Care. 2011;34:66–70.

13. Coppieters KT, Wiberg A, Tracy SM , von Herrath MG. Immunology in the clinic review series: focus on type 1 diabetes and viruses: the role of viruses in type 1 diabetes: a difficult dilemma. Clin Exp Immunol 2012; 168:5–11.

Archive of SID
www.SID.ir

14. Carlsson S, Midthjell K, Tesfamarian MY, Grill V. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag Health Study. Diabetologia 2007; 50:55–58.

15. Brophy S, Brunt H, Davies H, Mannan S, Williams R. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD006165.

16. Behme MT, Dupré J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. Ann N Y Acad Sci2003; 1005 :374 –377.

17. Zimnan B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. Diabetes 2004;53: 3193 – 3200.

18. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A. Brooks-Worrell BM. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age?. Diabetes.2005; 54:S62–S67.

19. Pettersen E, Skorpen F, Kvaloy K, et al. Genetic heterogeneity in latent autoimmune diabetes is linked to various degrees of autoimmune activity: results from the Nord-Trøndelag Health Study. Diabetes2010; 59 (1), 302–310.

20. Hertel JK, Johansson S, Midthjell K, Nygård O,Njølstad PR, Molven A. Type 2 diabetes genes–Present status and data from Norwegian studies. Norsk Epidemiologi 2013; 23 (1): 9-22.

21. Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? Endocr Rev 2010;31:183–193.

22. Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, Williams AJ, Sampson M, Walker M, et al. GAD antibodies in probands and their relatives in a cohort clinically selected for type 2 diabetes. Diabet Med 2006; 23:834–838.

23. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult: results from the Nord-Trondelag Health Study. Diabetes Care 2007; 30**:** 3040–5.

24. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. Gerontology 2014;60**:**189–96.

25. Gale EA, Gillespie KM: Diabetes and gender. Diabetologia 2001; 44:3–15.

Archive of SID

www.SID.ir

Comparison of type1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults based on family history of diabetes

***Mohammad Khoshroo**, Faculty of Medicine, Azad University, Branch of Qom, Qom, Iran (*Corresponding author). mohammad.khoshroo@yahoo.com
Mehdi Shakarabi, Imonology Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Mohammad Ebrahim Khamseh, Research Unit in Qom, Qom, Iran.
Leila Novin, Gandi Hospital, Tehran, Iran.
Zahra Shiri, Biology Department, Payame-Noor University, Tehran, Iran.
Mohammad Khazeni, Imonology Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Mehdi Yousefi, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Abstract

Background: Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is a form of autoimmune diabetes initially managed with oral hypoglycemic agents before becoming insulin requiring. One of the LADA risk factors is family history of diabetes (FHD) that less well understood. Our aim was investigate the influence of FHD on the incidence of LADA compared with those for type 1.

Methods: In this cross sectional study, 126 patients participated. Of these, 86 patients had type 2 diabetes and 40 persons were diagnosed with type 1 diabetes. The two groups compared for biochemical, anthropometric and clinical characteristics. The GADA, ICA and IA2A assessed by ELISA technique used for diagnosis of LADA patients. Then, LADA and T1DM patients compared regarding diabetes mellitus family history.

Results: According to the findings this study, 26 (74.28%) patients with LADA and 17 (42.50%) patients with type 1 diabetes had a family history of diabetes. Also, a significant association was observed between family history of diabetes and LADA. Mean concentrations of C-peptide in LADA patients with a family history of diabetes was 0.62±0.22 and in those without a family history of diabetes was 1.05±0.43 ng/mL, showed significant differences (p= 0.001).

Conclusion: Our study indicates that family history of diabetes could be a risk factor for LADA and that the effect of family history may be mediated through a heritable reduction of insulin secretion.

Keywords: LADA, Autoantibody, Type 1 Diabetes Mellitus, Family history of diabetes

Archive of SID

www.SID.ir