

## 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

مهرداد 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 شبیری: 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 پذیرش: ۹۶/۷/۴

تاریخ دریافت: ۹۶/۲/۱۷

### 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 نوع ۱ از نظر سابقه خانوادگی است.

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

**یافته‌ها:** بر اساس یافته‌های این مطالعه، ۲۶ نفر (۷۴/۲۸ درصد) از بیماران LADA و ۱۷ نفر (۴۲/۵) از مبتلایان به دیابت نوع ۱ سابقه خانوادگی دیابت داشتند. همچنین بین سابقه خانوادگی دیابت و ابتلای به LADA ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ( $OR=3/91$ ،  $IC=45/10-46/1$  و  $p=0/005$ ). میانگین غلظت پپتید C در بیماران LADA که سابقه خانوادگی داشتند  $0/62 \pm 0/22$  و در افراد فاقد آن  $1/05 \pm 0/43$  نانوگرم بر میلی‌لیتر بود که اختلاف معنی‌داری را نشان می‌داد ( $p=0/001$ ).

**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 اثری انسولین اعمال کند.

**کلیدواژه‌ها:** دیابت پنهان اتوایمیون بزرگسالی، اتوانتی‌بادی، دیابت ملیتوس نوع ۱، سابقه خانوادگی دیابت

### مقدمه

می‌شود و در ابتدا نیازمند انسولین نیستند و Latent Autoimmune Diabetes of Adults یا LADA نامیده می‌شوند، در سرم خون خود اتوانتی‌بادی‌های مرتبط با دیابت دارند (۳ و ۴). 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

دیابت نوع ۱ نوعی بیماری خودایمنی است که در آن به واسطه 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 اتوانتی‌بادی‌های ضد جزیره هستند که سه نوع از آن‌ها شامل Islet Glutamic Acid Decarboxylase، Cell Antibody Tyrosine Phosphatase- Like و Autoantibody Insulinoma Antigen 2 antibody می‌باشد (۱ و ۲). همچنین تعدادی از بیماران دیابتیک که برخلاف نوع ۱ کلاسیک بیماری آن‌ها در بلوغ ظاهر

## 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 اتوانتی‌بادی 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. در صورتی که 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.

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 هر کدام از این موارد می‌شوند با هم اختلاف دارند. تعیین این الگوی اختلافی باعث درک صحیح ما از ایمونوپاتوژنز دیابت تیپ ۱ و LADA و ایجاد راهکارهای صحیح تشخیصی می‌گردد. دیابت پنهان خودایمنی و دیابت نوع ۱ هر دو با اتوانتی‌بادی نسبت به سلول‌های جزیره مشخص می‌شوند که این موضوع را می‌توان با حضور اتوانتی‌بادی‌های 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. در حالی که برخی مطالعات دیگر آن را رد می‌کنند (۹). بنابراین در این تحقیق هدف این است که بیماران دیابت نوع ۱ و LADA از نظر سابقه خانوادگی دیابت مقایسه شوند.

### یافته‌ها

از ۸۶ نفر بیمار با فنوتیپ دیابت نوع ۲ با دوره بیماری ۵ سال و کمتر ۳۵ نفر (۴۰/۷۰ درصد) از نظر 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 از نظر 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 از نظر جنس اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. از ۵۱ نفر بیمار باقیمانده با فنوتیپ دیابت نوع ۲ که از نظر آنتی‌بادی منفی بودند ۴۴ نفر (۸۶/۲۷ درصد) سابقه خانوادگی دیابت داشتند که از نظر آماری با افراد مبتلا به LADA اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌داد. از نظر نمایه توده بدنی (وزن به مجذور قد) بین LADA ( $۲۹/۳۸ \pm ۴/۷۵$ ) و افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ( $۳۰/۰۹ \pm ۳/۴۷$ ) اختلاف معنی‌داری ( $p=۰/۳۹$ ) مشاهده نشد. از ۸۶ نفر بیمار مورد مطالعه دیابت نوع ۲ تعداد ۲ 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 ICA، GADA 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) از نظر 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.

**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.

جدول ۱- ویژگی های کلینیکی و دموگرافیک بیماران

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

p\* کمتر از ۵ درصد

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

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

### بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داده است که در مقایسه با دیابت نوع ۱ سابقه خانوادگی دیابت می تواند به عنوان 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 ویژگی های ژنتیکی دیابت نوع ۱ شامل وابستگی به برخی آلل های 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

بین سابقه خانوادگی دیابت و ابتلا به LADA ارتباط معنی داری مشاهده شد ( $OR=3/91$ ،  $IC=1/46-10/45$  و  $p=0/005$ ). میانگین غلظت پپتید C در بیماران مبتلا به دیابت پنهان خودایمنی که سابقه خانوادگی دیابت داشتند  $0/0 \pm 62/22$  و در افراد فاقد سابقه خانوادگی دیابت  $1/05 \pm 0/43$  نانوگرم بر میلی لیتر بود که اختلاف معنی داری را نشان می داد ( $p=0/001$ ). 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).

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، به صورت کلی با LADA نیز در ارتباط هستند اما عمدتاً در بیماران LADA که تیترا 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 نوع ۱ وجود ندارد. از طرفی بین ژنهای مرتبط با دیابت نوع ۲ یعنی TSPAN8 و FTO با LADA ارتباط معنی داری مشاهده شده است. نکته مهم این بوده است که این ژنها در افراد با تیترا کم GADA مشاهده شده است. ژن FTO در ارتباط با چاقی است (۱۹ و ۲۰). عدم اختلاف معنی دار 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 دو گروه باشد. از طرفی تخریب کند سلول های 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 نوع ۱ است. در مطالعه صورت گرفته توسط پترسون ارتباط منفی بین تیترا 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 کم رنگی در دیابت نوع ۱ دارند نشان دهد (۱۹ و ۲۱). 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 و هم نوع ۲ به عنوان 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 خوشاوند درجه یک

فامیل مبتلا به دیابت نوع ۲ داشته اند (۱۲). این مطالعات نشان می دهند که ممکن است LADA ویژگی های مشترکی با دیابت نوع ۱ و ۲ داشته باشد. در این تحقیق توصیفی - مقطعی ما دریافتیم که سابقه خانوادگی دیابت می تواند در افراد LADA به عنوان 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 معنی دار LADA و دیابت نوع ۱ دارد (۱۲ و ۹). فقدان سابقه خانوادگی دیابت در برخی از مبتلایان به دیابت نوع ۱ ممکن است نشانگر این مطلب باشد که عفونت های ویروسی و یا تحریکات خودایمنی باعث تخریب سلول های بتا شده باشند. دیابت نوع ۱ بوسیله تخریب سلول های بتا با واسطه سیستم ایمنی ایجاد می شود. شروع روند دیابت وابسته به فاکتورهای محیطی است که با ژن های مستعد کننده جهت القای خودایمنی واکنش می دهند. عفونت های ویروسی بویژه انتروویروس ها همانند کوکساکسی ویروس ها بعنوان یک فاکتور محیطی می توانند باعث بروز دیابت نوع ۱ شوند (۱۳). مطالعات نشان داده است که سابقه خانوادگی دیابت می تواند 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 نوع ۲ بوده و تحت تاثیر متغیرهای مختلفی از قبیل سن، نمایه توده بدنی، نژاد، فعالیت بدنی و داروها است. نقش مقاومت انسولینی در پاتوفیزیولوژی LADA به صورت ضدو نقیض گزارش شده است (۱۶ و ۱۷) 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 می شود و تخریب سلول های بتا که در بیماران دیابت نوع ۱ مشاهده می شود، تعیین می گردد (۱۸). در واقع

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

، 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 می توانند فامیل مبتلا به دیابت نوع ۱ یا ۲ داشته باشند مشابه سایر یافته‌ها است (۲۳ و ۲۴). میزان پیتید C در آندسته از افراد LADA که سابقه خانوادگی دیابت داشتند با افرادی که سابقه خانوادگی دیابت نداشتند تفاوت معنی داری را نشان می داد (۰/۰۰۱ p). بنابراین سابقه خانوادگی دیابت ممکن است از طریق تاثیر بر میران 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 تیپ ۱ را نشان دهیم. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که افرادی که خویشاوند مرد مبتلا به دیابت دارند با احتمال بیشتری مبتلا به دیابت پنهان خودایمن می شوند. این موضوع در مورد دیابت نوع ۱ نیز صدق میکند (۲۲ و ۲۵). این موضوع می تواند تاییدی بر اشتراکات دیابت نوع ۱ و دیابت پنهان خودایمن باشد.

نتایج این تحقیق نشان می دهد که از نظر سابقه خانوادگی دیابت بین دیابت نوع ۱ و LADA اختلاف معنی داری وجود دارد. بنابراین سابقه خانوادگی دیابت می تواند به عنوان یک فاکتور خطر برای LADA در نظر گرفته شود. سابقه خانوادگی دیابت ممکن است از طریق تاثیر بر میران انسولین اثر خود را اعمال می کند. تحقیقات بعدی با استفاده از حجم نمونه بیشتر و نیز بررسی های ژنتیکی در دو گروه دیابت پنهان خودایمن با سابقه خانوادگی دیابت و بدون آن و مقایسه همزمان آنها با دیابت تیپ ۱ و تیپ ۲ می تواند 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

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 Sci*2003; 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. *Diabetes*2010; 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-Trøndelag 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.

## 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](mailto:mohammad.khoshroo@yahoo.com)

**Mehdi Shakarabi**, Immunology Department, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Mohammad Ebrahim Khamseh**, Research Unit in Qom, Qom, Iran.

**Leila Novin**, Gandhi Hospital, Tehran, Iran.

**Zahra Shiri**, Biology Department, Payame-Noor University, Tehran, Iran.

**Mohammad Khazeni**, Immunology 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  $0.62 \pm 0.22$  and in those without a family history of diabetes was  $1.05 \pm 0.43$  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