Archive of SID

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۱۴ ـ ۳۰۷ (زمستان ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

بررسی وجود اتوآنتی‌بادی ضد آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در بیماران دیابتی نوع ۱ و وابستگان درجه یک آنها و مقایسهٔ آن با افراد سالم

محبوبه ندری، دکتر محمود جلالی، دکتر علی‌اکبر صبور، دکتر محمود جدی تهرانی، دکتر احمدرضا درستی

چکیده

مقدمه: گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) آنزیم کاتالیزکنندهٔ واکنش تبدیل گلوتامیک اسید به گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) است که ایزو آنزیم ۶۵ کیلودالتون آن در سلول‌های بتا جزایر پانکراس وجود دارد. در دورهٔ قبل از دیابت بالینی و طی تخریب سلول‌های بتا این اتوآنتی‌ژن آزاد شده اتو آنتی‌بادی‌های آن در سرم پدیدار می‌شوند. حداکثر ۱۰ سال قبل از پیدایش علایم بالینی دیابت ICAS (Islet Cell Auto antibodies) را می‌توان در سرم افراد بیمار دیابتی یافت. از جمله این اتوآنتی‌بادی‌ها اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (anti-GAD) است که زودتر از سایر آنتی‌بادی‌ها در سرم ظاهر می‌گردد و نشانگر مهم و مفیدی در پیش‌بینی ابتلا به دیابت خصوصاً در وابستگان درجه یک بیماران است و از این جهت در اتخاذ تدابیر درمانی پیشگیرانه حائز اهمیت است. به منظور تعیین و مقایسهٔ مقادیر اتوآنتی بادی anti-GAD، این مطالعه روی بیماران دیابتی نوع ۱، وابستگان آنان و افراد سالم انجام گرفت. **مواد و روش‌ها:** مطالعهٔ حاضر یک مطالعهٔ مورد ـ شاهدی است که با روش نمونه‌گیری تصادفی بر روی ۵۰ بیماردیابتی نوع ۱ با میانگین سنی ۱۲/۲۴±۶/۲ سال و با میانگین مدت ابتلای ۳۴/۵±۸/۴ ماه و ۳۵ نفر از وابستگان درجهٔ یک بیماران و ۵۰ فرد سالم بدون سابقهٔ ابتلای فردی یا خانوادگی به دیابت که از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار یکسان انتخاب شده بودند، صورت گرفت. مقدار قند خون ناشتا (FBS) در گروه وابستگان بیماران و افراد سالم اندازه‌گیری و طبیعی بودن آن محرز گردید. مقدار anti-GAD در سرم هر سه گروه بیماران، وابستگان بیماران و افراد سالم به روش الیزا (ELISA) اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** بین مقدارanti-GAD در دو گروه مورد با میانه و دامنهٔ (۲۷۰۰-۵) ۲۸ و گروه شاهد با میانه و دامنهٔ (۱۰-۰) ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۰۰۱). همچنین بین مقدار anti-GAD در گروه وابستگان بیماران با میانه و دامنهٔ ng/mL (۹۵۰-۰) ۷ و گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۱) بین مقادیر میانگین سن (سال) و مدت ابتلا (ماه) در دو گروه از بیماران با تیترهای مثبت و منفی تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۵). بین میزان آنتی‌بادی و سن بیماران، مدت ابتلا به بیماری و سن شروع بیماری رابطهٔ منفی وجود داشت (به ترتیب ۰/۱۵۵-، ۰/۱۵۸-، r=-۰/۰۳۶). **نتیجه‌گیری:** از آنجا که مقادیر anti-GAD در بیماران دیابتی نوع ۱ و وابستگان این بیماران افزایش معنی‌دار دارد، اندازه‌گیری anti-GAD شاخص مهمی در شناسایی و تشخیص بیماران در مرحلهٔ قبل از دیابت بالینی است.

واژگان کلیدی: گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD)، anti-GAD، دیابت، ICAS

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۵ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۷/۶ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۷/۱۶

دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران، **نشانی مکاتبهٔ نویسندهٔ مسؤول:** تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، خیابان نوبنیاد، درب شمالی دانشگاه تهران، گروه تغذیه و بیوشیمی، آزمایشگاه بیوشیمی، محبوبه ندری E-mail: nadri_m@hotmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

دیابت شایعترین بیماری غدد درون‌ریز است که شیوع روزافزونی در جهان دارد. طبق آمار سازمان جهانی بهداشت درسال ۱۹۹۷، ۱۲۴ میلیون نفر در جهان مبتلا به دیابت گزارش شدند که این رقم تا سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر خواهد رسید.[۱] مطالعات اپیدمیولوژیک دلالت بر توزیع متغیر دیابت در ایران دارد. مطالعات، میزان شیوع را در مناطق مرکزی و حاشیهٔ بیابان‌های مرکزی حدود ۱۶/۳٪ و در جنوب حدود ۱۳/۶٪ نشان می‌دهد.[۲] دیابت نوع یک که ۱۰-۵٪ کل موارد دیابت را تشکیل می‌دهد،[۳] پیامد یک فرایند اتوایمیون است که منجر به تخریب پیشروندهٔ سلول‌های بتای پانکراس می‌شود در حدی که درمان جایگزینی با انسولین اجتناب‌ناپذیر می‌شود. بیماری زمانی ظهور بالینی می‌یابد که حدود ۸۵-۸۰٪ سلول‌های بتا تخریب شده است. نشانگرهای ایمنولوژیک، پیشگویی بیماری را طی مراحل قبل از ظهور علایم بالینی بیماری ممکن می‌سازند.[۴] حداکثر ۱۰ سال قبل از شروع دیابت نوع ۱ ممکن است آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های بتای پانکراس در سرم بیماران ظاهر شوند. این عوامل شامل آنتی‌بادی‌هایی بر ضد انسولین (IAA)، ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (anti-GAD) و ضد پروتئین IA_2 است.[۵] مهمترین این اتوآنتی‌بادی‌ها anti-GAD است. اتوآنتی‌ژن گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز یک مولکول پروتئینی با وزن ملکولی ۶۵۰۰۰ دالتون است که در سلول‌های بتای جزایر پانکراس وجود دارد و در اثر تخریب سلول‌های بتا به مرور زمان این پروتئین آزاد و اتوآنتی‌بادی‌های آن در سرم ظاهر می‌شوند.[۶] گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (EC.1.1.15) آنزیمی است که GABA را از گلوتامیک اسید کاتالیز می‌کند، این آنزیم دارای دو ایزوآنزیم ۶۵ و ۶۷ کیلو دالتونی است که در سلول‌های پانکراس نوع ۶۵ کیلو دالتون آن (GAD65) وجود دارد. GAD65 در وزیکول‌های سیناپسی نورون‌ها و میکرووزیکول‌های شبه‌سیناپسی سلول‌های بتا قرار دارد و توسط ژن GAD2 بر روی کروموزوم شمارهٔ ۱۰ بیان و سنتز می‌شود. GAD67 توسط ژن GAD1 بر روی کروموزوم شمارهٔ ۲ بیان می‌شود. این آنزیم در مغز، پانکراس، غدهٔ آدرنال، دئودنوم، لوله‌های فالوپ، کیسهٔ صفرا، عضله، تیروئید، تیموس و بیضه یافت می‌شود.[۷] نقش فیزیولوژیک آنزیم GAD به عنوان یک اتوآنتی‌ژن واکنش‌دهنده با آنتی‌بادی‌های ناشی از تخریب اتوایمیون سلول‌های بتای پانکراس مولد انسولین مورد توجه خاص قرار گرفته است، توجه خاص روی آنزیم GAD65 پانکراسی است که آنتی‌ژنیسیتهٔ قوی در مقابل آنتی‌بادی ایجاد شده در بیماری دیابت دارد[۵] همچنین افزایش بیش از حد این آنزیم با کاهش سطح گلوتامات همراه است که به نوبهٔ خود سبب کاهش اگزوسیتوز انسولین و گلوکاگون از گرانول‌های ترشحی می‌گردد.[۸] خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ وابسته به تعداد و مقدار آنتی‌بادی‌هایی است که در سرم بیماران دیابتی وجود دارند. از جملهٔ این اتوآنتی‌بادی‌ها اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز است، anti-GAD در سرم ۹۰٪ از بیماران دیابتی تازه مبتلا شده یافت شده است.[۹] این آنتی بادی در بیماران در دورهٔ پیش دیابت[i] نیز یافت می‌شود به ویژه در اقوام درجهٔ یک بیمارانی که استعداد ژنتیک ابتلا به بیماری دارند، فرمول ژنوتیپی HLA DR3/DR4 و نیز فرمول ژنوتیپی HLA DQA1/HLADQB1 با بیماری دیابت مرتبط است.[۱۰] اتوآنتی‌بادی ضدگلوتامیک اسید دکربوکسیلاز زودتر از سایر عوامل ICA در سرم ظاهر می‌شود و نسبتاً پایدار است. وجود آن قبل از دیابت بالینی قریب الوقوع بودن آغاز آن را نشان می‌دهد و یکی از بهترین آزمون‌های غربالگر و پیشگویی کنندهٔ ابتلا به دیابت است.[۱۱] بیان anti-GAD عنصر اساسی در پاتوژنز دیابت نوع ۱ است و برای ایجاد بیماری در موش‌های NOD ضرورت دارد. نبودن این آنزیم باعث بلوکه شدن سلول‌های T دیابتوژن و تضعیف پاسخ به سایر اتوآنتی‌بادی‌ها می‌شود.[۱۲]

در دو دههٔ اخیر مطالعات زیادی بر روی میزان anti-GAD صورت گرفته است که همگی به اهمیت وجود و میزان این اتوآنتی‌بادی در سرم بیماران و وابستگان درجهٔ یک آنها اشاره کرده‌اند.[۳۱-۱۳] همچنین مطالعاتی دراین زمینه در ایران انجام شده است که نتایج آن مؤید نقش مهم anti-GAD در ارتباط با بیماری دیابت است.[۳۴-۳۲] مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی وجود اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در بیماران دیابتی نوع ۱ و وابستگان درجهٔ یک آنها و مقایسهٔ آن با افراد سالم انجام شد.

i- Pre-diabetes

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ حاضر با روش نمونه‌گیری تصادفی از بیماران مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان و وابستگان درجهٔ یک آنها در سال ۸۳-۱۳۸۲ انجام شد. بیماران با توجه به نتایج آزمایش‌های مبتنی بر افزایش غیرطبیعی میزان قندخون و کاهش انسولین و نیز علایم بالینی مانند لاغری، پرادراری و پرنوشی از نظر متخصصان غدد مبتلا به دیابت نوع ۱ تشخیص داده شده بودند. بیماران دیابتی نوع ۱ و وابستگان درجهٔ یک آنها پس از توجیه و کسب موافقت برای همکاری انتخاب شدند. مشخصات آنها شامل سن، جنس، سابقهٔ ابتلا به بیماری‌های مختلف، سابقهٔ فامیلی ابتلا به دیابت، مدت ابتلا به دیابت بررسی و ثبت شد. بیمارانی که سابقهٔ ابتلا به بیماری‌های نورولوژیک یا اتوایمیون داشتند از مطالعه حذف شدند. افراد سالم (گروه شاهد) نیز از نظر سن وجنس با گروه بیمار یکسان انتخاب شده هیچکدام سابقهٔ ابتلای فردی یا خانوادگی به دیابت نداشتند. از همهٔ بیماران (n=۵۰)، وابستگان درجهٔ یک آنها (n=۳۵) و افراد سالم (n=۵۰) ۵ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شده نمونه‌های سرم در ویال‌های جداگانه تقسیم شده تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- درجهٔ سلسیوس نگهداری شد. گلوکز ناشتای خون (FBS) وابستگان درجهٔ یک بیماران و افراد سالم به روش آنزیماتیک اندازه‌گیری شد، مقدار اتوآنتی‌بادی ضدگلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در سرم کلیهٔ افراد مورد بررسی به روش الیزا (ELISA) و با استفاده از کیت ساخت Roche Diagnostic GmbH اندازه‌گیری شد. سنجش با این کیت دارای حساسیت ۶۹٪ و ویژگی ۹۸٪ است.CV مربوط به آن برای ۱۵۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ۳٪ و برای ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر ۱۵٪ و به طور متوسط ۹٪ است. برای تعیین افراد anti-GAD+ از سطح cut-off کیت anti-GAD استفاده و نتایج محاسبه و گزارش شد. جهت آزمون فرضیات این پژوهش برای مقادیر کمی از آزمون t و آزمون من‌ویتنی‌یو و آزمون همبستگی پیرسون و برای مقادیر کیفی از آزمون مربع کای و نیز آزمون دقیق فیشر استفاده شد. نتایج به‌دست آمده برحسب میانگین ± انحراف معیار و سطح معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در p-value کمتر از ۵٪ تعریف شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار مورد بررسی شامل ۲۱ پسر (۴۲٪) و ۲۹ دختر (۵۸٪) دختر بودند. میانگین سنی آنان۶/۲±۱۲/۲۴ سال و دامنهٔ آن ۳۰ سال تا ۱/۵ ماه بود. میانگین سن شروع بیماری آنان ۵/۸±۹/۵ سال و میانگین مدت ابتلا ۸/۴±۳۴/۵ ماه بود. ۳۵ نفر از وابستگان درجهٔ یک بیماران شامل ۱۸ دختر (۵۱/۴٪) و ۱۷ پسر (۴۸/۶٪) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد این گروه ۷/۸±۱۹/۹۱ سال و دامنهٔ آن ۳۴-۲ سال بود. ۵۰ فرد سالم (گروه شاهد) شامل ۲۱ پسر (۴۲٪) و ۲۹ دختر (۵۸٪) در این مطالعه مشارکت داشتند که از جهت سن و جنس با گروه بیماران یکسان انتخاب شده بودند (جدول ۱).

از ۵۰ فرد بیمار ۱۸ نفر (۳۶٪) تیتر anti-GAD مثبت (۸۸/۱۶±۶۸۳/۴۷ نانوگرم در میلی‌لیتر) و ۳۲ نفر (۶۴٪) تیتر anti-GAD منفی داشتند (۷/۹±۱۸/۸۳ نانوگرم در میلی‌لیتر). از ۳۵ فرد وابستهٔ بیمار ۱ نفر (۲/۹٪) anti-GAD مثبت (۹۵۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و ۳۴ نفر anti-GAD منفی داشتند (۲/۱۴±۴/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر). افراد سالم همگی از جهت اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز منفی بودند.

غلظت سرمی anti-GAD در گروه بیماران با میانه و دامنهٔ برابر (۲۷۰۰-۵) ۲۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه شاهد با مقادیر (۱۰-۰) ۲ نانوگرم در میلی لیتر به‌دست آمد که با p< ۰/۰۰۰۱ تفاوت به شدت معنی‌داری را نشان می‌دهد. غلظت سرمی anti-GAD در گروه وابستگان درجهٔ یک بیماران با مقادیر (۹۵۰-۰) ۷ نانوگرم در میلی‌لیتر و گروه شاهد با مقادیر (۱۰-۰) ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر تفاوت آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۱).

از ۱۸ فرد anti-GAD مثبت ۸ نفر پسر (۴۴/۴٪) و ۱۰ نفر (۵۵/۶٪) دختر بود. از ۳۲ فرد anti-GAD منفی،۱۳ نفر (۴۰/۶٪) پسر و ۱۹ نفر (۵۹/۴٪) دختر بودند، که بین دو جنس از جهت وجود اتوآنتی‌بادی اختلاف معنی‌دار وجود نداشت.

از ۵۰ فرد مورد بررسی ۱۸ نفر (۳۶٪) دارای سابقهٔ فامیلی ابتلا به دیابت بودند. ۱۱ نفر (۳۴/۴٪) از بیماران anti- GAD

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- ویژگی‌های افراد در سه گروه مورد مطالعه

	مورد	وابستهٔ بیمار	شاهد
تعداد افراد	۵۰	۳۵	۵۰
دختر (نفر)	۲۹	۱۸	۲۹
پسر (نفر)	۲۱	۱۷	۲۱
سن (سال)	۱۲/۲ (±۶/۲)*	۱۹/۹(±۷/۸)	۱۲/۲(۶/۲)
سن شروع بیماری (سال)	۹/۵(±۵/۸)*	-	-
مدت ابتلا (ماه)	۳۴/۵(±۸/۴)*	-	-

* اعداد بر حسب (انحراف معیار±) میانگین بیان شده‌اند.

جدول ۲- ویژگی‌های بیماران anti-GAD مثبت و منفی

	آنتی‌بادی مثبت	آنتی بادی منفی
تعداد بیماران	۱۸	۳۲
دختر (نفر)	۱۰	۱۹
پسر (نفر)	۸	۱۳
با سابقهٔ ابتلای خانوادگی	۷	۱۱
بدون سابقهٔ ابتلای خانوادگی	۱۱	۲۱
با سابقهٔ ابتلای به بیماری قبلی	۱	۳
بدون سابقهٔ ابتلای به بیماری قبلی	۱۷	۲۹
سن (سال)	۹/۹۴ (±۶/۴)*	۱۳/۵۳ (±۵/۸)
سن شروع بیماری (سال)	۸/۷ (±۵/۹)*	۹/۹۴ (±۵/۸)
مدت ابتلا (ماه)	۱۵/۵ (±۵/۶)*	۴۵/۱ (±۱۲/۳)

* اعداد بر حسب (انحراف معیار±) میانگین بیان شده‌اند.

مثبت بدون سابقهٔ فامیلی و ۷ نفر (۳۸/۸٪) دارای سابقهٔ فامیلی بودند. بین دو گروه از جهت سن و وجود آنتی‌بادی تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد.

بیماران از نظر سابقهٔ ابتلای قبلی به بیماری‌های زمینه‌ای نظیر بیماری‌های عفونی و تیروئیدی به دو گروه تقسیم شدند که ۱۷ نفر (۹۴/۵٪) از بیماران anti-GAD مثبت در گروه بدون سابقهٔ بیماری قبلی بودند. بین سابقهٔ بیماری قبلی و مثبت بودن anti-GAD ارتباطی مشاهده نشد. از ۵۰ بیمار، ۴ نفر قبلاً به بیماری عفونی مبتلا بودند که یک نفر از آنان anti-GAD مثبت بود. بین بیماران anti-GAD مثبت و anti-GAD منفی از نظر سابقهٔ بیماری قبلی و نیز سابقهٔ ابتلای خانوادگی به دیابت تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد. میانگین سنی در گروه بیماران anti-GAD مثبت حدود ۱۰ سال ولی در گروه آنتی‌بادی منفی حدود ۱۳/۵ سال بود یعنی گروه آنتی‌بادی مثبت دارای سن پایین‌تری بودند. میانگین سن شروع بیماری در گروه anti-GAD مثبت حدود ۹ سال و در گروه anti-GAD منفی حدود ۱۰ سال بود، همچنین از نظر مدت ابتلا به دیابت میانگین این مدت در گروه anti-GAD مثبت ۱۵ ماه و در گروه آنتی‌بادی منفی حدود ۴۵ ماه بود که در مورد سن ($p=۰/۰۵$) و مدت ابتلا ($p<۰/۰۵$) تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه مشاهده شد، در حالی‌که در مورد سن شروع بیماری تفاوت آماری معنی‌دار مشاهده نشد (جدول ۲).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران براساس مدت ابتلا به بیماری

مدت ابتلا (ماه)	فراوانی	تعداد پسران	تعداد دختران	تعداد افراد آنتی‌بادی مثبت
<۱	۱۲	۴	۸	۵
۱-۲۰	۱۹	۸	۱۱	۷
۲۰ - ۵۰	۹	۵	۴	۵
>۵۰	۱۰	۴	۶	۱
جمع	۵۰	۲۱	۲۹	۱۸

جدول ۴ - توزیع فراوانی بیماران بر اساس سن

سن (سال)	فراوانی	تعداد پسران	تعداد دختران	تعداد افراد آنتی بادی مثبت (درصد)
۱-۵	۷	۴	۳	۵ (۲۸)
۵-۱۰	۱۱	۳	۸	۴ (۲۲)
۱۰ - ۱۵	۱۹	۷	۱۲	۸ (۴۵)
۱۵ - ۲۰	۸	۴	۴	۰ (۰)
۲۰ - ۲۵	۳	۱	۲	۰ (۰)
۲۵-۳۰	۲	۲	۰	۱ (۵)
جمع	۵۰	۲۱	۲۹	۱۸ (۱۰۰)

بیشترین افراد بیمار anti-GAD مثبت، مدت ابتلای ۲۰-۱ ماه و کمترین آنان مدت ابتلای بیش از ۵۰ ماه داشتند. در ۱۹ نفر (۳۸٪) از ۵۰ بیمار مدت ابتلا ۲۰-۱ ماه بود. (جدول ۳).

۸ نفر (۴۴/۵٪) از بیماران anti-GAD مثبت در گروه سنی ۱۵-۱۰ سال قرار داشتند و این گروه بیشترین فراوانی را دارا بود. کمترین فراوانی بیماران anti-GAD مثبت مربوط به گروه سنی ۲۵-۱۵ سال بود (جدول ۴). بین میزان anti-GAD و سن بیماران (r =-0.155)، سن شروع بیماری (r = -0.036) و مدت ابتلا (r = -0.158) رابطهٔ منفی وجود داشت.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که سطح سرمی اتوآنتی بادی ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در بیماران دیابتی نسبت به افراد سالم به شدت افزایش نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۰۱) و نیز سطح سرمی آن در وابستگان درجهٔ یک بیماران نسبت به افراد سالم بالاتر است (p<۰/۰۱). اندازه‌گیری میزان anti-GAD در وابستگان درجهٔ یک بیماران به عنوان آزمایش غربالگر و پیش‌بینی‌کننده بسیار مفید است.[۱۲] بر اساس نظریهٔ زانون و همکارانش، عوامل ICA در ۴-۳٪ از وابستگان درجهٔ یک بیماران وجود دارند که در صورت وجود این اتوآنتی‌بادی‌ها به همراه اختلال ترشح انسولین در آزمون وریدی تحمل گلوکز می‌توان پیش‌بینی نمود که در مدت ۵ سال بیشتر از ۵۰٪ خطر ابتلا به دیابت وجود دارد ولی اگر اختلالی در ترشح انسولین وجود نداشته باشد این خطر در مدت ۵ سال کمتر از ۲۵٪ خواهد بود.[۲۷] طبق نتایج حاصل از این مطالعه، ۳۶٪ از بیماران تیتر مثبت anti-GAD و ۶۴٪ تیتر منفی anti-GAD داشتند. طبق مطالعاتی که در سال‌های ۱۹۹۵، ۱۹۹۶، ۱۹۹۷ و ۲۰۰۱ در ژاپن، چین و استرالیا بر روی بیماران دیابتی نوع ۱ صورت گرفته بود، میزان شیوع این آنتی‌بادی ۳۵،۳۱/۴، ۳۹/۶ و ۳۷ درصد گزارش شده بود،[۱۶،۱۹،۲۱،۲۴] همچنین در ایران مطالعهٔ مشابهی در سال

www.SID.ir

Archive of SID

۱۳۸۰ توسط خانم قرانلر و همکاران با هدف مقایسهٔ این آنتی‌بادی در بیماران دیابتی نوع ۲ و وابستگان درجه اول آنان و نیز افراد سالم صورت گرفت که دو گروه بیماران دیابتی نوع ۲ و وابستگان آنان در این مطالعه از نظر میزان و فراوانی anti-GAD در مقایسه با افراد سالم تفاوت آماری معنی‌دار داشتند.[۳۲]

هیچ یک از افراد سالم گروه شاهد این اتوآنتی‌بادی را در سرم خون خود نداشتند. نتایج مطالعهٔ تومی‌لتو و همکاران در سال ۱۹۹۴ نیز نشان می‌دهد که هیچ‌کدام از افراد سالم گروه شاهد این اتوآنتی‌بادی را در سرم نشان ندادند.[۱۴] در گروه وابستگان بیماران تنها یک نفر از ۳۵ فرد وابستهٔ درجهٔ یک anti-GAD (۲/۹٪) مثبت داشت. نتایج مطالعاتی که در سال ۱۹۹۳ در استرالیا[۱۲] و در سال ۱۹۹۴ در آلمان[۱۵] و در سال ۲۰۰۳ در مجارستان[۲۶] بر روی وابستگان درجهٔ یک بیماران صورت گرفت نیز موارد anti-GAD مثبت را در بین خویشاوندان بیماران نشان داده است. بیماری دیابت نوع ۱، بیماری با زمینهٔ ژنتیک است[۳۷] یکی از متغیرهای مورد بررسی، سابقهٔ بیماری خانوادگی بود که از ۲۹ دختر، ۱۰ نفر (۳۴/۵٪) و از ۲۱ پسر ۸ نفر (۳۸/۱٪) دارای سابقهٔ ابتلای خانوادگی بودند که تعداد افراد anti-GAD مثبت در گروه با سابقهٔ فامیلی ۷ نفر و در گروه بدون سابقهٔ فامیلی ۱۱ نفر بود. همچنین تعداد افراد anti-GAD منفی در گروه با سابقهٔ فامیلی ۱۱ نفر و در گروه بدون سابقهٔ فامیلی ۲۱ نفر بود. بنابراین می‌توان استنتاج نمود که اگرچه یکی از عوامل مؤثر در ابتلا به دیابت نوع ۱ سابقهٔ خانوادگی است، بین مثبت بودن اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک‌اسید دکربوکسیلاز و سابقهٔ ابتلای خانوادگی ارتباطی وجود ندارد. عدم تفاوت معنی‌دار بین دو گروه بیمار anti-GAD مثبت وanti-GAD منفی از جهت سابقهٔ بیماری قبلی می‌تواند نشانهٔ آن باشد که اگرچه سابقهٔ ابتلا به بیماری قبلی و زمینه‌ای مانند بیماری‌های عفونی می‌تواند منجر به بروز دیابت گردد،[۳۷] با وجود یا مقدار اتوآنتی‌بادی ضدگلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ارتباط ندارد. تفاوت معنی‌دار آماری بین سن بیماران anti-GAD مثبت و anti-GAD منفی شاید بیانگر آن باشد که افرادی که در سن پایین‌تری دچار دیابت می‌شوند تیتر سرمی بالاتری از anti-GAD دارند و تخریب سلول‌های بتا در آنها سریع‌تر صورت می‌گیرد. در ارتباط با مدت ابتلا به بیماری طبق نتایج به‌دست آمده، فراوانی افراد بیمار با مدت ابتلای کمتر از یک ماه ۱۲ نفر، در گروه با مدت ابتلای ۲۰-۱ ماه ۱۹ نفر، در گروه با مدت ابتلای ۵۰-۲۰ ماه ۹ نفر و در گروه با مدت ابتلای بیش از ۵۰ ماه ۱۰ نفر بود. بیشترین فراوانی افراد بیمار مربوط به گروه با مدت ابتلای ۲۰-۱ ماه و کمترین آن در فاصلهٔ ۵۰-۲۰ ماه بود. تعداد افراد بیمار anti-GAD مثبت در گروه با مدت ابتلای یک ماه ۵ نفر، در گروه با مدت ابتلای ۲۰-۱ ماه ۷ نفر، در گروه با مدت ابتلای ۵۰-۲۰ ماه ۵ نفر و در گروه با مدت ابتلای بیش از ۵۰ ماه یک نفر بود، بیشترین فراوانی افراد آنتی‌بادی مثبت مربوط به گروه با مدت ابتلای ۲۰-۱ ماه بود و کمترین فراوانی افراد آنتی‌بادی مثبت مربوط به گروه با مدت ابتلای بیش از ۵۰ ماه بود. نتایج مطالعات در سال‌های ۱۹۹۳ در استرالیا،[۱۳] ۱۹۹۶ در فنلاند،[۱۷] ۱۹۹۷ در تایوان[۲۰] و ۲۰۰۲ در تونس[۲۵] نیز بیانگر آن است که میزان شیوع اتوآنتی‌بادی ضد گلوتامیک‌اسید دکربوکسیلاز در کسانی که به تازگی به دیابت مبتلا شده‌اند، بیشتر از کسانی بوده است که مدت ابتلای طولانی‌تری داشته‌اند. مدت ابتلای بیماران در ارتباط با وجود اتوآنتی‌بادی ضدگلوتامیک‌اسید دکربوکسیلاز از اهمیت خاص برخوردار است. بین میزان آنتی‌بادی و مدت ابتلا به بیماری رابطهٔ منفی وجود دارد. هر قدر که مدت ابتلا کمتر است مقدار آنتی‌بادی و تعداد بیماران anti-GAD مثبت بیشتر است. به هر حال نتایج به‌دست آمده در زمینهٔ وجود anti-GAD در بیماران دیابتی فرضیات مطرح دربارهٔ نقش مهم آن را به عنوان آزمایش غربالگر در تعیین ریسک ابتلا به دیابت و نقش آن را در تعیین میزان تخریب سلول‌های بتا در بیماران تأیید می‌نماید. با به کارگیری این آزمون می‌توان راهکارهای درمانی مناسب را سریعتر اتخاذ کرد و تا حدودی از بروز عوارض متعدد این بیماری جلوگیری نمود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشکدهٔ بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت کمک به انجام این مطالعه و نیز از تمامی کسانی که به نحوی ما را در به ثمر رساندن این پژوهش یاری داده‌اند به ویژه از بیماران و خانواده‌های محترم آنان کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Lantion-Ang LC. Epidemiology of diabetes mellitus in Western pacific region: focus on Philippines. Diabetes Res Clin Pract 2000; 50 Suppl 2: S29-34.
2. Larijani B, Zahedi.F, Aghakhani Sh. Epidemiology of Diabetes Mellitus in Iran. Shiraz E-medical Journal, 2002; 3(3).
3. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005; 115: 485-91.
4. Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. J Clin Invest 2004; 114: 589-97.
5. Raz I, Eldor R, Naparstek Y. Immune modulation for prevention of type I diabetes mellitus Trends Biotechnol 2005; 23: 128-34.
6. Sukhareva BS, Mamaeva OK. Glutamate decarboxylase: computer studies of enzyme evolution. Biochemistry (Mosc) 2002; 67: 1180-8.
7. Ueno H. Enzymatic and Structural aspects on Glutamat Decarboxylase. J Mol Catal B Enzym 2000; 10: 67-79.
8. Rubi B, Ishibara H, Hegardt FG, Wollheim CB, Maechler P. Decarboxylation Reduce Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Pancreatic Beta Cells. J Biol Chem 2001; 276:36391-6.
9. Tree TI, Morgenthaler NG, Duhindan N, Hicks KE, Madec AM, Scherbaum WA, et al. Two amino acids in glutamic acid decarboxylase act in concert for maintenance of conformational determinants recognised by Type I diabetic autoantibodies. Diabetologia 2000; 43: 881-9.
10. Ishii M, Hasegawa G, Fukui M, Obayashi H, Ohta M, Ogata M, et al. Clinical and genetic characteristics of diabetic patients with high-titer (>10,000 U/ml) of antibodies to glutamic acid decarboxylase. Immunol Lett 2005; 99: 180-5.
11. Lernmark A. Selecting culprits in type 1 diabetes beta-cell killing. J Clin Invest 1999; 104: 1487-9.
12. Lopez-Liuchi JV. Autoimmune diabetes: is GAD the culprit? Eur J Endocrinol 1999; 141: 458-9.
13. Chen QY, Rowley MJ, Byrne GC, Jones TW, Tuomi T, Knowles WJ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Australian children with insulin-dependent diabetes mellitus and their first-degree relatives. Pediatr Res 1993; 34: 785-90.
14. Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. Lancet 1994; 343: 1383-5.
15. Roll U, Christie MR, Standl E, Ziegler AG. Associations of anti-GAD antibodies with islet cell antibodies and insulin autoantibodies in first-degree relatives of type I diabetic patients. Diabetes 1994; 43: 154-60.
16. Akira T, Ikuro M., Aracel P. Antibodies to GAD 65 and a tyrosin phosphataselike molcule IA – 2ic in filipino type diabetic patients.Diabetes Research and Clinical Practice, 1995; 25:191-9.
17. Sabbah E, Kulmala P, Veijola R, Vahasalo P, Karjalainen J, Tuomilehto-Wolf E, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 2455-9.
18. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes 1996; 45: 926-33.
19. Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Ko GT, Mackay IR, Rowley MJ, et al. Pancreatic beta cell function and antibodies to glutamic acid decarboxylase (anti-GAD) in Chinese patients with clinical diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1996; 32: 27-34.
20. Chuang LM, Lin CY, Wu HP, Tsai WY, Tai TY, Lin BJ. Anti-GAD65 autoantibody in Taiwanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus: effect of HLA on anti-GAD65 positivity and clinical characteristics. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47: 455-61.
21. Thai AC, Ng WY, Loke KY, Lee WR, Lui KF, Cheah JS. Anti-GAD antibodies in Chinese patients with youth and adult-onset IDDM and NIDDM. Diabetologia 1997; 40: 1425-30.
22. Medici F, Mohammed I. Detection of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Filipino diabetic patients Type I and Type II. Diabetes Care, 1999;22(9):364-70.
23. Mendoza-Morfin F, Curiel-Perez MO, Cardenas-Tirado H, Montero-Gonzalez P, Gutierrez-Avila C, Bravo-Rios LE, et al. Frequency of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Mexican diabetic children. Rev Invest Clin 2000; 52: 427-31.
24. Soriguer E, Escofet IE. Prevalence of glutamic acid decarboxylase auto antibodies and diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice 2001;56(3):213-20.
25. Elkadhi A, Khelifi N, Abid A, Nagati K, Jenhani F, Ben Rayana MC. Prevalence of anti-GAD autoantibodies in Tunisian children with type 1 diabetes.Tunis Med 2002; 80: 281-5.
26. Hermann R, Gombos Z, Gyurus E, Soltesz G. Prevalence and predictive value of GAD65 autoantibodies and their correlation with HLA DR-DQ genotypes in children with type-1 diabetes. Orv Hetil 2003; 144: 355-60.
27. Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vahasalo P, Karjalainen J, Lopponen T, et al. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Invest 1998; 101: 327-36.
28. Schlosser M, Banga JP, Madec AM, Binder KA, Strebelow M, Rjasanowski I, et al. Dynamic changes of GAD65 autoantibody epitope specificities in individuals at risk of developing type 1 diabetes. Diabetologia 2005; 48: 922-30.
29. Damanhouri LH, Dromey JA, Christie MR, Nasrat HA, Ardawi MS, Robins RA, et al. Autoantibodies to GAD and IA-2 in Saudi Arabian diabetic patients. Diabet Med 2005; 22: 448-52.
30. Yang L, Zhou ZG, Huang G, Ouyang LL, Li X, Yan X. Six-year follow-up of pancreatic beta cell function in adults with latent autoimmune diabetes. World J Gastroenterol2005 ; 11: 2900-5.
31. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, et al. Screening for associated

www.SID.ir

Archive of SID

تولرانس خوراکی در مدل آزمایشگاهی IDDM، مجموعهٔ مقالات چهاردهمین کنگرهٔ فیزیولوژی - فارماکولوژی ایران،تهران،۱۳۷۸.

35. Hamaguchi K, Kimura A, Kusuda Y, Yamashita T, Yasunami M, Takahasi M, et al. Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66: 163-71.
36. Suzuki R, Shimada A, Maruyama T, Funae O, Morimoto J, Kodama K, et al. T-cell function in anti-GAD65(+)diabetes with residual beta-cell function. J Autoimmun 2003; 20: 83-90.
37. Kulmala P. Prediabetes in children: natural history, diagnosis, and preventive strategies. Paediatr Drugs 2003; 5: 211-21.

autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. Physiol Res 2005; 54: 41-8.

۳۲. - قراظر ج. مقایسهٔ میزان anti-GAD درسرم بیماران دیابتی نوع ۲ و وابستگان درجهٔ اول آنها و مقایسهٔ آن با افراد سالم، پایان نامهٔ دانشگاه علوم پزشکی ایران،۱۳۸۰.

۳۳. مصری‌پور منوچهر و همکاران، کاربرد تعیین آنتی‌بادی علیه آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز در تشخیص زودرس دیابت وابسته به انسولین، مجموعهٔ مقالات سیزدهمین کنگرهٔ فیزیولوژی - فارماکولوژی ایران، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،۱۳۷۶.

۳۴. یزدچی ل و همکاران، القای آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز E.coli به منظور ارزیابی کارآیی آن در ایجاد

www.SID.ir