

پادتن ضد کاردیولیپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱

دکتر مریم توحیدی، دکتر فرزاد حدائق، دکتر هادی هراتی، مرجان فرشادی، پریسا استعانه

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۱ یک اختلال خودایمنی است که با پیدایش طیف مختلفی از پادتن‌های خودی علیه اندام‌های مختلف از جمله آنتی بادی ضد کاردیولیپین (ACLA) همراهی دارد. ارتباط ACLA با دیابت نوع ۱ مورد بررسی گسترده‌ای قرار نگرفته است. هدف این مطالعه تعیین شیوع IgG ACLA و IgM و بررسی ارتباط احتمالی آن با سایر پادتن‌های خودی، مدت ابتلا و سطح کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بوده است. **مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه مقطعی، ۴۸ بیمار دیابتی نوع ۱ در شهر بندر عباس پس از جورکردن برای سن و جنس با ۴۱ فرد سالم، از نظر وجود ACLA (IgG و IgM)، فاکتور روماتوئید (RF) و پادتن ضد هسته‌ای (ANA) مورد بررسی قرار گرفتند. **یافته‌ها:** میانگین سنی بیماران دیابتی $20/5 \pm 10$ سال بود. تیتراهای بالای ACLA (IgG یا IgM) در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم بالاتر بود (۱۸ در برابر ۰٪) که البته این اختلاف بین زن و مرد معنی‌دار نبود (به ترتیب ۴ و ۱۲٪). برخلاف ACLA IgG میانگین سطح سرمی ACLA IgM در بیماران دیابتی به مراتب بالاتر از گروه سالم بود ($6/8 \pm 2/8$ در برابر $4/5 \pm 2/4$ GPLU/ml). در گروه دیابتی‌ها، در افرادی که تیترا بالای ACLA داشتند [ACLA(+)] سن تقویمی و سن ابتلا به دیابت نسبت به کسانی که دارای تیترا طبیعی بودند بالاتر بود ولی بین آنها اختلاف معنی‌داری از نظر مدت زمان ابتلا به دیابت و نیز سطح HbA1C دیده نشد. بین بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده (کمتر از ۱ سال از زمان تشخیص) و دیابتی قدیمی (مدت بیماری بیشتر از ۱ سال) تفاوتی از نظر فراوانی و میانگین تیترا پادتن ضد کاردیولیپین مشاهده نشد. همچنین در بیماران ACLA (+) فراوانی فاکتور روماتوئید مثبت نسبت به گروه ACLA(-) بالاتر بود (۲۵ در برابر ۰٪). **نتیجه‌گیری:** شیوع نسبتاً بالای ACLA (+) در بیماران دیابتی نوع ۱ و ارتباط آن با سایر پادتن‌های خودی می‌تواند بیانگر یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی در مراحل از سیر دیابت نوع ۱ باشد. لذا به نظر می‌رسد که ACLA را بتوان به لیست پادتن‌های خودی که باید در بیماران دیابتی نوع ۱ اندازه گرفت اضافه کرد.

واژگان کلیدی: پادتن ضد کاردیولیپین، دیابت نوع ۱

دریافت مقاله: ۸۴/۵/۳۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۸/۷ - پذیرش مقاله: ۸۴/۸/۱۰

مقدمه

دیابت نوع ۱ یک اختلال خود ایمن است که در جریان آن عوامل ژنتیک، محیطی و ایمونولوژیک تعیین کننده تخریب انتخابی سلول‌های بتای مترشح‌کننده انسولین پانکراس هستند.^۱

طیف مختلفی از پادتن‌ها نظیر پادتن ضد سلول جزیره‌ای، پادتن ضد انسولین، و پادتن ضد گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز و سایر پادتن‌های خودی اختصاصی یا غیراختصاصی علیه اندام‌های مختلف در جریان مراحل اولیه

i- Islet Cell Antibodies

مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های غدد و دیابت بیمارستان شهید محمدی بندرعباس در طول یکسال، از فروردین ۱۳۸۲ تا فروردین ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفتند. در این مدت ۴۸ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ به درمانگاه‌ها مراجعه کردند. تمامی این بیماران در عدم حضور انسولین دوره‌های کتواسیدوز دیابتی داشتند. این افراد تحت درمان با انسولین NPH و کریستال ۲ بار در روز بودند. در همین مدت ۴۱ فرد غیر دیابتی هم سن و هم جنس از افراد غیر فامیل و دانش‌آموزان مدارس به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. افراد گروه شاهد سابقه اختلالات غدد درون‌ریز، خود ایمنی، دیابت، اختلالات بافت همبند یا سایر بیماری‌های التهابی یا ویروسی را ذکر نمی‌کردند. هیچ یک از افراد گروه‌های مورد و شاهد داروهایی نظیر هیدرالازین، دیلتین، پروکائین‌آمید و فنوتیازین‌ها که ممکن است سطوح ACLA (IgG یا IgM) را متأثر سازد مصرف نمی‌کردند.

روش مطالعه

برای تمامی بیماران و گروه شاهد شرکت کننده در پروژه پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک تکمیل شد و در گروه بیماران سن شروع و مدت دیابت و بستری‌های قبلی به علت کتواسیدوز دیابتی ثبت می‌شد. هر دو گروه در مرحله بعدی، از نظر قد و وزن مورد معاینه بالینی قرار می‌گرفتند و بروز تظاهرات سندرم پادتن ضد فسفولیپید (ترومبوزهای شریانی و وریدی، حوادث قلبی - عروقی مغزی) بررسی می‌شد.

ارزیابی آزمایشگاهی شامل تعیین HbA1C، پادتن ضد کاردیولیپین (ACL A IgG و ACL A IgM) و پادتن ضد فاکتور روماتوئید و پادتن ضد هسته‌ای بود.

HbA1C به روش کروماتوگرافی و تبادل یونی (با دستگاه Hb Gold) ارزیابی شد و حدود طبیعی آن ۵ تا ۷٪ تعیین گردید. ACL A IgG و ACL A IgM به روش الیزا با کیت Genesis (انگلستان) و بر اساس روش توصیه شده لویزو اندازه‌گیری شد.^{۱۵} پادتن ضد هسته‌ای به روش الیزا با کیت Genesis (انگلستان) و فاکتور روماتوئید با روش آگلوتیناسیون با کیت امگا (آلمان) مورد سنجش قرار گرفت. یک واحد GPL معادل ۱ میلی‌لیتر/میکروگرم از یک نمونه استاندارد شده خالص ACL A IgG بوده و یک واحد MPL معادل ۱ میلی‌لیتر/میکروگرم از نمونه استاندارد شده خالص

دیابت نوع ۱ در سرم بیماران یافت شده است.^{۲۳} در اوایل ۱۹۸۰ پادتن‌های ضد کاردیولیپین^۱ توصیف شدند.^۲ این پادتن‌ها علیه فسفولیپیدهای با بار منفی که در جریان بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک و در سندرم اولیه پادتن ضد فسفولیپید و نیز طیفی از سایر اختلالات خودایمن یافت می‌شوند، وارد عمل می‌شوند.^{۵۴} سندرم پادتن ضد فسفولیپید با ترومبوز شریانی و وریدی، کاهش تعداد پلاکت‌ها، بروز حوادث عروقی مغز و سقط‌های خود به خودی مشخص می‌گردد.^{۸۷}

آنزیمی پادتن ضد کاردیولیپین را در موش‌های AKR/j که در پی استفاده از استرپتوزوسین دچار دیابت شده بودند نشان داد^۱ اما ارتباط بین پادتن‌های ضد کاردیولیپین و دیابت به شکل گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعات اولیه، شیوع ACL A-IgG را در ۲۴٪ اطفال و بزرگسالان جوان مبتلا به دیابت نوع ۱، به ویژه در بیماران با مدت ابتلای کمتر از ۶ ماه نشان داد.^{۱۱} در مطالعات بعدی نیز حضور مقادیر بالاتر ACL A-IgM و ACL A-IgG در بیماران دیابتی نسبت به گروه سالم و کاهش مقادیر آنها با طولانی شدن مدت دیابت مشخص شد.^{۱۲} از سوی دیگر آنتی‌بادی‌های ضد کاردیولیپین با افزایش تجمع پلاکتی یا پیشرفت عوارض ماکروواسکولار دیابتی و نیز نقش این آنتی‌بادی‌ها در ایجاد یا تشدید ایسکمی و ترومبوز در این بیماران مطرح شد.^{۱۳،۱۴}

هدف از مطالعه حاضر تعیین شیوع تیترا بالای ACL A-IgM و ACL A-IgG در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ (در بیماران با دیابت تازه تشخیص داده شده در مقابل بیماران بامدت بیماری بیش از یکسال) در برابر گروه سالم و در مرحله بعد (در صورت افزایش شیوع این پادتن‌ها در بیماران مبتلا به دیابت) تعیین ارتباط حضور این پادتن‌ها با سن و جنس بیماران، وضعیت کنترل دیابت و حضور سایر عوامل خود ایمنی است.

مواد و روش‌ها

افراد

در یک مطالعه مقطعی و مورد - شاهدهی به روش نمونه‌گیری منظم تمامی مبتلایان به دیابت نوع ۱

مقایسه بین نسبت‌ها با آزمون مربع کای انجام شد. مقادیر $p < 0.05$ به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی مبتلایان به دیابت و گروه سالم در جدول ۱ آمده است. بر این اساس میانگین تیترا ACLA-IgM در بیماران بیش از گروه شاهد بوده است (GPLu/mL) $6/89 \pm 2/80$ در مقابل $4/55 \pm 2/46$ ($p < 0.001$). فراوانی و تیترا ACLA-IgG در مبتلایان به دیابت و گروه سالم تفاوتی نشان نداد.

ACLA IgM است. دربارهٔ ACLA IgG و ACLA IgM به ترتیب مقادیر $MPL \leq 10$ u/mL و $GPL \leq 11$ u/mL به عنوان طبیعی در نظر گرفته شد. مقادیر تا حداکثر 20 GPLu/mL برای ACLA IgG و تا 20 MPLu/mL برای ACLA IgM به عنوان مثبت ضعیف و مقادیر تا حداکثر 100 GPLu/mL برای ACLA IgG و تا 100 MPLu/mL برای ACLA IgM به عنوان مثبت متوسط و مقادیر بالای 100 GPLu/mL برای ACLA IgG و بالاتر از 100 MPLu/mL برای ACLA IgM به عنوان مثبت قوی منظور شد.^{۱۷} حضور فاکتور روماتوئید و پادتن ضد هسته‌ای به صورت کیفی و به شکل مثبت و منفی تعیین شد.

آنالیز آماری

تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS نسخهٔ دهم انجام شد. مقایسه بین میانگین‌ها به وسیلهٔ آزمون t و

جدول ۱- مقایسهٔ ویژگی‌های بالینی و تیترا پادتن‌های ضد کاردیولیپین در افراد دیابتی و سالم

دیابتی (n=48)	سالم (n=36)	
20/5±10	20/5±8	سن (سال)
49/5±14	53/5±16	وزن (کیلوگرم)
158±15	160±14	قد (سانتی‌متر)
19/5±3/4	20/5±3/8	BMI (kg/m ²)
10/8±2/5*	6±1/3	HbA1c (%)
6/85±2/55	6/79±2/28	ACLA IgG (GPL U/mL)
6/89±2/80*	4/55±2/46	ACLA IgM (GPL U/mL)

اطلاعات به صورت میانگین ± SD گزارش شده‌اند؛ * $p < 0.001$.

جدول ۲- مقایسهٔ ویژگی‌های بالینی افراد دیابتی بر اساس حضور پادتن‌های ضد کاردیولیپین

افراد دیابتی با آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین مثبت*	افراد دیابتی با آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین منفی	
6/2	19/21	مرد/زن
27±14/5†	19±8	سن (سال)
23/5±10†	15±7/5	سن تشخیص (سال)
4±2/5	4±1	مدت ابتلا (سال)
19/6±1/1	19/4±0/6	BMI(kg/m ²)
10/6±0/5	10/8±0/4	HbA1c (%)

اطلاعات به صورت میانگین ± SD گزارش شده‌اند؛ * وجود ACLA IgG مثبت یا ACLA IgM مثبت؛ † $p < 0.05$.

همچنین کنترل دیابت (مقادیر HbA1C) در دو گروه یکسان بود (جدول ۳).

در این مطالعه بیماران دارای تیترا مثبت ACLA احتمال بالاتری برای ارائه فاکتور روماتوئید داشتند اما حضور پادتن ضد هسته‌ای در این گروه بیماران بیش از سایر بیماران نبود. با تقسیم بیماران براساس مدت شروع دیابت به دو گروه کمتر و بیشتر از یکسال، تفاوتی از نظر توزیع فراوانی ACLA (IgM و IgG) و میانگین تیترا این پادتن‌ها مشاهده نشد (جدول ۴). در این مطالعه ارتباط مثبتی بین تیترا ACLA IgG و ACLA IgM در بیماران دیابتی تعیین شد ($p=0.03$ و $r=0.304$) (نمودار ۱)، اما ارتباط معنی‌داری بین تیترا این پادتن‌ها و مدت بیماری وجود نداشت (به ترتیب $r=0.112$ و $r=-0.118$).

شیوع تیترا بالای هر یک از پادتن‌های ACLA IgG و ACLA IgM به تنهایی و شیوع حداقل یکی از پادتن‌های مثبت در بیماران دیابتی به ترتیب ۶٪، ۱۴٪، ۱۸٪ بوده است (جدول ۲). اما در گروه سالم مورد مثبتی از ACLA دیده نشد. تمامی موارد ACLA مثبت در بیماران دیابتی، دارای تیتراهای ضعیف مثبت (کمتر از ۳۰ GPLU/mL) بودند و در هیچ‌یک از بیماران تیتراهای مثبت متوسط یا قوی مشاهده نشد. همچنین تمامی بیماران با تیترا ACLA مثبت شواهد عوارض عروقی یا تظاهرات سندرم پادتن ضد فسفولیپید را نشان نمی‌دادند. مبتلایان به دیابت و دارای تیتراهای مثبت ACLA نسبت به بیماران فاقد این پادتن‌ها سن بالاتری داشتند و تشخیص دیابت آنها در سنین بالاتری تأیید شده است اما تفاوتی را از نظر مدت ابتلا به دیابت نشان ندادند.

جدول ۳- مقایسه فراوانی پادتن‌های ضد کاردیولیپین در بیماران دیابتی به تفکیک جنس

دیابتی (n=۴۸)			
کل	مؤنث	مذکر	
۳ (۶)	۲ (۴)	۱ (۲)	ACLA IgG(+)
۷ (۱۴)*	۶ (۱۲)	۱ (۲)	ACLA IgM(+)
۸ (۱۸)*	۶ (۱۲)	۲ (۴)	حداقل یک آنتی بادی مثبت

عدد داخل پرانتز بیانگر درصد در بیماران دیابتی است.

* $p < 0.05$ کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با افراد سالم (از آنجایی که فراوانی پادتن‌ها در این افراد صفر بوده است از آوردن آنها در جدول خودداری شده است)

جدول ۴- فراوانی و تیترا پادتن‌های ضد کاردیولیپین در افراد دیابتی نوع ۱ به تفکیک مدت ابتلا به دیابت

تیترا پادتن (GPLU/mL)		مدت ابتلا به دیابت*		
بیشتر از ۱ سال	کمتر از ۱ سال	بیشتر از ۱ سال (n=۲۰)	کمتر از ۱ سال (n= ۲۰)	
۷/۴۸±۲/۵۹	۶/۹۰±۲/۵۲	۱	۲	ACLA IgG(+)
۶/۶۰±۳/۰۲	۷/۳۴±۲/۸۳	۳	۴	ACLA IgM(+)
		۳	۵	حداقل یک آنتی بادی مثبت

* مدت ابتلا به دیابت ۸ بیمار در دسترس نبود.

بحث

در مطالعه حاضر ۱۸٪ (۸ نفر) مبتلایان به دیابت دارای تیتراهای ضعیف مثبت ACLA IgG یا ACLA IgM بودند، اما تنها ACLA IgM اختلاف قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه سالم نشان می‌داد (۱۴٪ در مقابل ۰٪)

در مطالعه لورینی ACLA IgG در ۵/۵۴٪ اطفال و بزرگسالان دیابتی نوع ۱ با مدت بیماری کمتر از ۶ ماه مشخص شد، اما ACLA IgM در همین گروه بیماران دیابتی یافت نشد.^{۱۱} در مطالعه مورد شاهدهی محمد بر روی ۳۰ کودک مبتلا به دیابت نوع ۱ شیوع ACLA از نوع IgG و IgM به ترتیب ۵۳/۲٪ و ۱۶/۶٪ بود. در این مطالعه نیز تمامی بیماران دارای ACLA IgM تیتراهای ضعیف (کمتر از ۳۰ GPLu/mL) بودند و تنها ۲ بیمار تیترا ACLA-IgG بیش از ۳۰ داشتند؛ با وجود این، در این مطالعه نیز هیچیک از بیماران شواهد عوارض عروقی یا تظاهرات سندرم پادتن ضد فسفولیپید را نشان ندادند.^{۱۲} از این رو، حضور عوارض ناشی از پادتن‌های ضد فسفولیپیدی ممکن است نه تنها به حضور این پادتن‌ها بلکه به سایر عوامل نامشخص همراه نیز بستگی داشته باشد.^{۱۱}

لیواین نشان داد که وقایع انسدادی ترومبوتیک و مرگ و میر بعد از ایسکمی موضعی مغز در حضور مقادیر -ACLA IgG بیش از ۴۰ GpL u/mL با سرعت بیشتر و شیوع فراوان‌تری مشاهده می‌شود، همچنین بیماران با تیترا ACLA بیشتر از ۴۰ GpL u/mL دارای اشکال بیشتری از سندرم پادتن فسفولیپید بوده سن شروع سندرم در آنها پایین‌تر است و سکت‌های مغزی بیشتری را در زمان تشخیص بیماری تجربه نموده‌اند.^{۱۶} از سوی دیگر، کوچوکارو اخیراً نشان داد که ACLA-IgG به عنوان یک عامل خطر ساز برای سکت‌های مغزی ایسکمیک در بیماران دیابتی به شمار نمی‌رود، هرچند بیماران دیابتی با یا بدون سکت‌های مغزی ایسکمیک دارای مقادیر سرمی ACLA IgG بوده‌اند که مبین حضور روند التهابی در جریان بیماری دیابت است.^{۱۷}

شیوع ACLA در کل جمعیت در مطالعه رومی از ۰ تا ۱۴٪ گزارش شده است^{۱۸} اما بیشتر مطالعات شیوع کمتر از ۵٪ را نشان داده‌اند.^{۱۵} در مطالعه حاضر نیز در گروه شاهد مورد مثبتی از ACLA تعیین نشد.

شرجی نشان داد که ۵۰٪ اطفال مبتلا به SLE دارای پادتن ضد فسفولیپید بودند^{۲۰} و نیولت شیوع ۵۳٪ موارد ACLA، (IgM, IgG) را در اطفال با آرتریت روماتوئید جوانان نشان داد.^{۲۱} از این رو به نظر می‌رسد درصد اطفال دیابتی با تیترا مثبت ACLA با درصد مثبت گزارش شده ACLA در سایر بیماری‌های خودایمن قابل قیاس باشد. در مطالعه حاضر در ۲ مورد از ۸ بیمار دیابتی (۲۵٪) با تیترا مثبت ACLA، فاکتور روماتوئید مثبت بود، در حالی که در بیماران با تیترا منفی ACLA، فاکتور روماتوئید تعیین نشد و نظیر مطالعه لورینی در این مطالعه نیز اختلافی در فراوانی پادتن ضد هسته‌ای در بیماران ACLA مثبت با سایر بیماران یافت نشد.^{۱۱}

در مطالعه محمد فراوانی و میانگین تیترا پادتن‌های ACLA (IgM و IgG) در بیماران با مدت دیابت کمتر از یکسال بیشتر از سایر بیماران بود؛ به عبارت دیگر ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به دیابت با مدت کمتر از یکسال تیترا مثبت ACLA IgG داشتند، در حالی که تنها ۷۵٪ تیترا مثبت ACLA-IgM را نشان دادند و میانگین تیترا ACLA IgG بیشتر از ACLA IgM بود.^{۱۲} مطالعه لورینی نیز فراوانی بالاتری برای ACLA-IgG در میان اطفال و بزرگسالان مبتلا به دیابت با مدت بیماری کمتر از ۶ ماه نشان داد اما در این مطالعه، فراوانی ACLA IgM در مبتلایان به دیابت با مدت ابتلای کمتر از ۶ ماه صفر بود.^{۱۱} از آنجایی که میانگین سن بیماران در مطالعه لورینی بالاتر و طول مدت دیابت آنها نسبت به مطالعه محمد بیشتر بود، محمد مطرح کرد که ACLA IgM نقش مهمتری در دیابتی‌های جوانتر و با مدت بیماری کوتاه‌تر ایفا می‌کند.^{۱۱}

در مطالعه حاضر هرچند بیماران دارای تیتراهای مثبت ACLA سن بالاتری داشتند و تشخیص دیابت آنها در سنین بالاتری صورت گرفته بود، ارتباطی بین فراوانی یا میانگین تیترا پادتن‌های ACLA (IgM یا IgG) با مدت بیماری مشخص نشد و تنها فراوانی و تیترا ACLA IgM در بیماران دیابتی (صرف نظر از مدت دیابت) بیش از گروه سالم بود. در زمینه اهمیت مثبت شدن ACLA IgM، بعضی از مطالعات افزایش شیوع این پادتن را در بزرگسالان دیابتی با عوارض عروقی گزارش نموده‌اند.^{۲۲} در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به سندروم‌های کرونری (دیابتی یا غیر دیابتی) که تحت عمل آنژیوپلاستی قرار گرفته بودند حضور

نشان داد و پیشنهاد کرد که حضور ACLA در برادران و خواهران بیماران دیابتی ممکن است معرف یک شاخص غیراختصاصی روند خودایمنی باشد که با افزایش تولید پادتن‌های متعدد علیه آنتی‌ژن‌های مختلف مشخص می‌شود. او این تئوری را مطرح نموده است که حضور پادتن‌های ضد کاردیولیپین ممکن است نمایانگر استعداد ژنتیکی برای بروز دیابت باشد.^{۲۲}

در مطالعه حاضر نظیر مطالعات کلارک، لورینی، دانونزیو و محمد ارتباطی بین کنترل متابولیک دیابت (مقادیر HbA1c) و شیوع ACLA یافت نشد.^{۱۱،۱۲،۲۲،۲۴}

سرانجام، ارتباط پادتن‌های ضد کاردیولیپین با دیابت ممکن است معرف ماهیت خودایمن هر دو حالت یا تغییر در اندوتلیوم عروقی باشد که به عنوان محرک تشکیل ACLA عمل کرده است. حضور این پادتن در بیماران دیابتی ممکن است معرف یک پاسخ ایمنولوژیک غیرطبیعی در بیماران دیابتی باشد که ضرورتاً محدود به ابتدای بیماری نبوده ممکن است در هر زمان در طول بیماری ایجاد گردد. ACLA را باید به طیفی از پادتن‌هایی که در جریان دیابت نوع ۱ مثبت می‌شوند اضافه کرد.^{۱۲،۲۲،۲۷} اما از آنجایی که در عمده مطالعات نظیر مطالعه اخیر، حضور ACLA با تیتراهای ضعیف مثبت مشخص می‌شود، برای اثبات اهمیت حضور این پادتن‌ها، مکانیسم تولید آنها و ارتباط آنها با عوارض بیماری دیابت مطالعات وسیع‌تر و طولانی مدت مورد نیاز است.

سپاسگزاری

از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی هرمزگان، پرسنل محترم دانشکده پزشکی بندرعباس و آزمایشگاه دکتر سبحانی به خصوص جناب آقای پاکنوش صابری قدردانی می‌گردد.

ACL A IgG با تیترا مساوی یا بیشتر از ۴۰ GPLU/mL احتمال بروز تنگی مجدد کرونر را افزایش داده بود، در حالی که ارتباطی بین حضور ACLA و تشکیل ترومبوز داخل قلب، انفارکتوس مجدد یا مرگ و میر دیده نشد.^{۱۳} در مطالعه تارکان که با هدف بررسی ارتباط بین عوارض میکرو و ماکروواسکولار دیابت با ACLA صورت گرفت، بیماران مبتلا به دیابت همراه با بیماری‌های ایسکمیک قلب مقادیر سرمی بالاتری از ACL A IgG نسبت به بیماران بدون ایسکمی داشتند اما مقدار آن در هیچ‌یک از این بیماران بالاتر از ۲۰ GPLU/mL نبود؛ لذا این ارتباط ممکن است از نظر بالینی مهم نباشد. همچنین هیچ ارتباطی بین حضور ACLA و عوارض میکروواسکولار یافت نشد.^{۱۳}

از سوی دیگر دانونزیو نشان داد که میزان ACL A IgM در بستگان درجه نخست بیماران دیابتی و گروه شاهد یکسان است.^{۲۴} یافته‌های فوق معرف آن است که ACL A IgM ممکن است نقشی در بعضی از اشکال دیابت نوع ۱ (با شروع اخیر یا طولانی مدت) داشته باشد که این موضوع ممکن است وابسته به سن، مدت دیابت، حضور عوارض عروقی، اختلافات ژنتیکی یا نژادی یا دیگر عوامل نامعلوم باشد. در مطالعه حاضر نیز نظیر مطالعه محمد ارتباط مثبتی بین مقادیر ACL A (IgG و IgM) دیده شد ($r=0/304$, $p=0/03$) اما برخلاف مطالعه محمد با افزایش مدت بیماری تیترا پادتن ACL A کاهش معنی‌داری نیافت.^{۱۴} در مطالعه دانونزیو در مدل‌های حیوانی که دیابت با استفاده از استرپتوزوسین ایجاد شده بود، پیدایش ACL A با ظهور هیپرگلیسمی متقارن شد و با پیشرفت دیابت افزایش یافت و سپس مقادیر آن کاهش یافت.^{۲۳} از سوی دیگر در یک مطالعه که مقادیر پادتن‌های ضد فسفولیپید مورد بررسی کمی و کیفی قرار گرفت، نشان داده شد که حضور ACL A-IgG در بیماران با بیماری درازمدت شایع‌تر از بیماران با بیماری کوتاه مدت است.^{۲۵}

دانونزیو سطوح بالاتری از ACL A-IgG را در بستگان درجه نخست مبتلایان به نوع ۱ دیابت نسبت به گروه شاهد

References

- Rossini AA, Handler ES, Greiner DL, Mordes JP. Insulin dependent diabetes mellitus hypothesis of autoimmunity. *Autoimmunity* 1991; 8: 221-35.
- Lorini R, Larizza D, Livieri C, Cammareri V, Martini A, Plebani A, et al. Auto-immunity in children with diabetes mellitus and in their relatives. *Eur J Pediatr* 1986; 145:182-4.
- Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 1994; 43: 80-6.
- Emlen W. Antiphospholipid antibodies: new complexities and new assays. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1441-3.
- Ravelli A, Caporali R, Di Fuccia G, Zonta L, Montecucco C, Martini A. Anticardiolipin antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 398-402.
- Caporali R, Ravelli A, De Gennaro F, Neirotti G, Montecucco C, Martini A. Prevalence of anticardiolipin antibodies in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991 Sep;50(9):599-601.
- Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-59.
- Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-45.
- Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med* 1997; 29:159-63.
- Anzai K, Nakamura M, Nagafuchi S, Iwakiri R, Ichinose I, Mitsugi K, et al. Production of anti-cardiolipin antibody in AKR/J mice with streptozocin-induced insulinitis and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 20:29-37.
- Lorini R, d'Annunzio G, Montecucco C, Caporali R, Vitali L, Pessino P, et al. Anticardiolipin antibodies in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1995; 154:105-8.
- Mohamed SM, Abdou MO, Assem HM, Moustafa TM, Soghier LM. Anticardiolipin antibodies in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51:1148-52.
- Gurlek A, Ozdol C, Pamir G, Dincer I, Tutkak H, Oral D. Association between anticardiolipin antibodies and recurrent cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2005; 46: 631-8.
- Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, et al. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. *Stroke* 2004; 5:736-41.
- Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-45.
- Goel N. Antiphospholipid antibody syndrome: current concepts. *Hosp Pract (Minneapolis)* 1998; 33:129-30, 133-5, 140, passim.
- Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL, Perry M, Spencer HJ, Winkler HJ, et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. *Stroke* 1997; 28:1660-5.
- Cojocaru IM, Cojocaru M, Musuroi C, Botezat M. IgG anti-cardiolipin antibodies-markers of inflammation in diabetic patients with ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2003; 41:277-81.
- Roubey RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 1994; 84:2854-67.
- Shergy WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15: 1389-94.
- Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1534-9.
- Ahmed E, Nityanand S, Mustafa A, Brismar K, Lefvert AK. Anti-cardiolipin antibodies and circulating immune complexes in type 1 diabetes mellitus: increased prevalence and relation to vascular complications. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 255-9.
- Tarkun I, Hacıhanefioglu A, Tarkun P, Cetinarslan B, Canturk Z. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibody concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68: 181-7.
- d'Annunzio G, Caporali R, Montecucco C, Vitali L, Alibrandi A, Stroppa P, et al. Anticardiolipin antibodies in first-degree relatives of type 1, insulin-dependent, diabetic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 21-5.
- Gargiulo P, Goldberg J, Romani B, Schiaffini R, Ciampalini P, Faulk WP, et al. Qualitative and quantitative studies of autoantibodies to phospholipids in diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 30-4.
- Clark AL, Branch DW, Silver RM, Harris EN, Pierangeli S, Spinnato JA. Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 437-41.
- Ciarla MV, Bocciarelli A, Di Gregorio S, Tordi A, Cotroneo P, Marra G, et al. Autoantibodies and endothelial dysfunction in well-controlled, uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Atherosclerosis* 2001; 158: 241-6.