اهمیت نشانگرهای زیستی در تشخیص و پیش آگهی دیابت نوع ۱

● دکتر محمد علی تخشید
استاد تمام بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
takhshidma@sums.ac.ir

چکیده

دیابت نوع ۱ نوعی بیماری خود ایمنی است که در آن اتو آنتی بادی‌های ضد آنتی ژن‌های سلول‌های بتا با تخریب این سلول‌ها موجب کاهش ساخت و ترشح انسولین می‌گردند. دیابت نوع ۱تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی و اغلب در دوران کودکی آغاز می‌گردد و موجب بروز عوارض بدنی و روحی و روانی در افراد مبتلا و خانواده‌های آن‌ها می‌شود. از این رو شناخت افرادی که در معرض دیابت نوع ۱هستند می‌تواند در پیشگیری و کاهش عوارض این بیماری نقش داشته باشد. در این مطالعه مروری به بررسی نقش فاکتورهای کنترل گلیسمی، اتو آنتی بادی‌ها علیه آنتی ژن‌های سلول‌های بتا، پپتید C، شاخص‌های التهابی و میکرو RNA ها در تشخیص و پیش آگهی دیابت نوع ۱پرداخته می‌شود.

کلمات کلیدی: دیابت نوع ۱، اتو آنتی بادی، پپتید C، بیومارکرهای التهابی، میکرو RNA

مقدمه

دیابت شیرین شایع‌ترین اختلال متابولیسم کربوهیدرات می‌باشد که با هیپرگلیسمی مزمن مشخص می‌شود. بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود ۴۲۲ میلیون نفر به دیابت مبتلا هستند و پیش بینی می‌شود که تا سال ۲۰۴۵، حدود ۲۷۱ میلیون نفر دیگر به دیابت مبتلا شوند. دیابت نوع ۱ ۵ تا ۱۰ درصد از موارد دیابت را شامل می‌گردد. افزایش سالانه متوسط این بیماری ۲ تا ۵ درصد در سطح جهانی است که نشان از افزایش مداوم شیوع این بیماری است (۱). دیابت نوع یک، یک بیماری خود ایمنی است که در آن اتو آنتی بادی‌های علیه آنتی ژن‌های سلول‌های بتا که تولید کننده انسولین در جزایر لانگرهانس می‌باشند، موجب از بین رفتن منبع ساخت و ترشح انسولین و بروز دیابت می‌گردد. در زمان تشخیص، ۸۰ تا ۹۰ درصد از توده سلول‌های بتا از دست رفته است از این رو مداخله یا معکوس کردن پیشرفت دیابت نوع۱در این مرحله بسیار دشوار خواهد بود. تجویز مادام العمر انسولین می‌تواند به هومئوستاز گلوکز در بیماران دیابت نوع ۱کمک کند، اما در حال حاضر درمان‌های مؤثر و قطعی برای این بیماری موجود نیست. سن شروع علائم معمولاً در دوران کودکی یا نوجوانی است و بالاترین نرخ بروز در سنین ۱۲ تا ۱۴ سالگی است، اما علائم می‌توانند در سنین بسیار بالاتر نیز بروز کنند. دیابت نوع ۱اغلب با عوارض ناگهانی و حاد همراه است. نگرانی‌ها درباره سلامت آینده بیماران می‌تواند منجر به بروز مشکلات بدنی و عاطفی برای بیماران و خانواده‌هایشان شود. رفع این نگرانی‌ها نیازمند وجود روش‌های کارآمدتر برای پیش بینی زود هنگام، نظارت بر پیشرفت و در نهایت پیشگیری یا معکوس کردن بیماری، به ویژه در مراحل اولیه است (۲).

مطالعه بر روی دو قلوهای همسان نشان داده است که ایجاد دیابت نوع ۱تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]

می‌باشد. اهمیت عوامل ژنتیکی در استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱از دیرباز شناخته شده است. ارتباط آنتی ژن‌های HLA با بروز دیابت نوع ۱اولین بار در دهه ۱۹۷۰ توصیف شد. در طول دهه گذشته، تمایل به سمت استفاده از جهش‌های نقطه‌ای به جای ارزیابی خطر ژنتیکی سنتی HLA به وجود آمده است. این بررسی‌ها به ویژه برای کمک به طبقه‌بندی دیابت در زمان تشخیص اهمیت پیدا کرده‌اند. اگر چه عوامل متعدد ژنتیکی در ایجاد دیابت نوع ۱نقش دارند با این حال، هیچ یک از این عوامل نمی‌توانند معیار واضحی برای تشخیص این بیماری باشند (۳).

در چند دهه گذشته، تلاش‌های قابل توجهی برای استفاده از فناوری‌های جدید در کشف بیومارکرهای نوین که بتوانند به عنوان پیش بینی‌کننده های پیشرفت بیماری، عملکرد و توده سلول‌های β و پاسخ‌های درمانی عمل کنند، انجام شده است. در جدول شماره ۱ انواعی از این بیومارکرها که در تشخیص و پیش بینی دیابت نوع ۱مورد توجه قرار گرفته‌اند به طور خلاصه ذکر شده است. از این بیومارکرها در تشخیص، پیش آگهی و همچنین نظارت بر پاسخ‌های درمانی دیابت نوع ۱استفاده شده است. بیومارکرهای سرمی یا پلاسمایی به ویژه مورد توجه قرار دارند زیرا خون نسبت به سایر مایعات بیولوژیکی یا بافت های پاتولوژیک به راحتی قابل دسترس هستند. با این حال، توسعه بیومارکرهای خاص سرم، به ویژه آن‌هایی که مرگ سلول‌های بتا را منعکس می‌کنند چالش برانگیز است چون سلول‌های بتا تنها حدود ۰/۰۰۲ درصد از توده بدن را تشکیل می‌دهند. تا کنون، اغلب بیومارکرهایی که معرفی شده‌اند مانند گلوکز خون ناشتا، HbA1c، پپتیدC و اتو آنتی بادی‌ها عمدتاً نقش تشخیصی داشته‌اند و هنوز بیومارکرهای موثری که بتوانند عملکرد سلول‌های بتا و توده سلول‌های بتا را منعکس کنند یا به عنوان پیش بینی‌کننده های پیشرفت بیماری باشد در اختیار نمی‌باشد. در این مقاله مروری، ابتدا به طور مختصر به نقش بیومارکرها در تشخیص دیابت نوع۱پرداخته می‌شود و سپس بیومارکرهایی که می‌توانند برای پیش بینی دیابت نوع ۱استفاده شوند مورد بحث قرار می‌گیرند.

جدول ۱: بیومارکرهای تشخیص و پیش آگهی دیابت نوع ۱

بیومارکر	کاربرد
گلوکز پلاسما تصادفی≤ ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر در حضور علائم کلاسیک	تشخیص
هموگلوبین A1c ≤ ۶/۵٪	تشخیص
گلوکز پلاسما ناشتا ≤ ۱۲۶ میلی گرم در دسی لیتر: (FPG)	تشخیص
آزمایش تحمل گلوکز خوراکی: (OGTT) ≤ ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر	تشخیص
پپتید C	تشخیص و پیش آگهی
مارکرهای ژنتیکیHLA	پیش آگهی
آنتی بادی‌های سیتوپلاسمی سلول‌های جزیره‌ای (ICA)	تشخیص و پیش آگهی
آنتی بادی‌های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GADA)	تشخیص و پیش آگهی
آنتی بادی‌های آنتی ژن ۲ مرتبط با انسولینوم (IA-2A)	تشخیص و پیش آگهی
آنتی بادی‌های انسولین (IAA)	تشخیص و پیش آگهی
آنتی بادی‌های زینک ترانسپورتر ۸	تشخیص و پیش آگهی

نقش ژنتیک در دیابت نوع یک

علت دقیق دیابت نوع ۱ناشناخته باقی مانده است. با این حال، یک استعداد ژنتیکی به شدت با آلل های DR و DQ آنتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) خاص مرتبط است. گزارش شده است که ژن‌های HLA تقریباً ۴۰ درصد از تجمع خانوادگی دیابت نوع ۱را تشکیل می‌دهند. ژنوتیپ‌های HLA کلاس II DRB1، -DQA1، -DQB1 قوی‌ترین عوامل خطر ژنتیکی را برای دیابت نوع۱ ارائه می‌کنند. به طور خاص، HLA DR4-DQ8 و DR3-DQ2 در حدود ۹۰ درصد از کودکان مبتلا به دیابت نوع۱ گزارش شده است. خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ در طول زندگی در بستگان نزدیک بیمار مبتلا به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. با این حال، بیشتر موارد در بیماران بدون سابقه خانوادگی رخ می‌دهد. این ارتباط در دوران جوانی نسبت به ابتلا در بزرگسالی بارزتر است. چندین ژن دیگر نیز در وراثت پذیری دیابت نوع ۱نقش

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]

دارند. غربالگری اعضای خانواده، به ویژه بستگان درجه اول افراد مبتلا برای شناسایی افرادی که ممکن است در معرض خطر باشند، باید در نظر گرفته شود (۴).

❑ بیومارکرهای تشخیص دیابت نوع یک

تشخیص دیابت نوع ۱هم اکنون بر پایه اندازه گیری سطح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و نشانگرهای خاص دیابت نوع ۱ مانند سطوح پایین پپتید C یا اتوآنتی بادی‌ها استوار است.

❑ نشانگرهای مرتبط با گلوکز

دیابت با افزایش سطح گلوکز پلاسما تصادفی همراه با علائم کلاسیک هایپرگلیسمی یا با دو نتیجه مثبت تکراری از آزمایش‌های مرتبط با گلوکز خون شامل HbA1c، گلوکز پلاسمایی ناشتا (FPG) و تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) تشخیص داده می‌شود. هر یک از این آزمایش‌ها معیارها، حساسیت و ویژگی‌های خاص خود را برای تشخیص دیابت دارند. آزمایش HbA1c یک اندازه‌گیری غیر مستقیم از میانگین گلوکز خون در ۲ تا ۳ ماه گذشته ارائه می‌دهد که منعکس‌کننده هایپرگلیسمی مزمن است، اما به اندازه FPG و OGTT در تشخیص دیابت حساس نیست. نتایج FPG و به ویژه OGTT می‌توانند متغیر باشند و معمولاً نیاز به پیگیری نزدیک و تکرار آزمایش وجود دارد (۵).

❑ پپتید C

انسولین ابتدا به صورت پری پروانسولین سنتز می‌شود و پس از برش پپتید سیگنال در شبکه اندوپلاسمی به پروانسولین تبدیل می‌شود. پروانسولین در وزیکول‌ها بسته‌بندی شده و سپس به هورمون انسولین فعال و پپتیدC برش داده می‌شود و هر دو به مقدار مساوی از گرانول‌های بالغ آزاد می‌شوند، همراه آن‌ها مقادیر کمی از پروانسولین برش نخورده هم آزاد می‌شود . به دلیل جذب کبدی، انسولین نیمه عمر بسیار کوتاه‌تری (۳ تا ۵ دقیقه) نسبت به پپتید C (حدود ۲۰-۳۰ دقیقه) دارد. از این رو سطح پپتید C به عنوان جانشینی برای اندازه گیری انسولین ترشح شده و در نتیجه عملکرد سلول‌های β در نظر گرفته شده و می‌تواند برای کمک به تمایز دیابت نوع ۱ از سایر انواع دیابت استفاده شود. اندازه گیری پپتید C ممکن است تحت تأثیر چاقی قرار گیرد از این رو آزمایش پپتید C می‌تواند با عوامل دیگر مانند BMI ترکیب شود تا تفسیر بهتری از پیشرفت بیماری حاصل شود. اندازه گیری پپتید C در حال حاضر مناسب‌ترین نتیجه اولیه بالینی برای درمان‌هایی است که هدف آن حفظ یا بهبود ترشح انسولین اندوژن در بیماران دیابت نوع ۱است. با این حال، بروز بالینی دیابت نوع ۱ نشان دهنده مراحل پایانی تخریب سلول‌های β است، زیرا فقط ۱۰ تا ۲۰ درصد از سلول‌های β تولید کننده انسولین در زمان تشخیص هنوز فعال هستند. بنابراین، داشتن نشانگرهای خاصی که بتوانند پیشرفت بیماری را نظارت و پیش بینی کنند، ضروری است (۶).

❑ نشانگرهای مبتنی بر اتو آنتی بادی‌ها (Auto Antibodies)

دیابت نوع ۱معمولاً بر اساس وجود اتو آنتی بادی‌ها از دیابت نوع ۲ و سایر انواع خاص دیابت متمایز می‌گردد. پنج اتو آنتی بادی معمولاً در تشخیص دیابت نوع ۱مورد استفاده قرار می‌گیرند. این اتو آنتی بادی‌ها شامل ICA (آنتی بادی سیتوپلاسمی سلول جزیره‌ای)، GADA (آنتی بادی اسید گلوتامیک دکربوکسیلاز)، IA-2A (آنتی بادی انسولینوم ۲(IA-2)) ، IAA (اتو آنتی بادی انسولین) و آنتی بادی ناقل روی ۸ (ZnT8A) می‌باشد. حداقل یک اتو آنتی بادی در بیش از ۹۵ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱در هنگام تشخیص وجود دارد. با این حال، برخی افراد ممکن است در هنگام آزمایش از لحاظ این آنتی بادی‌ها مثبت نباشند که نشان دهنده تنوع آنتی بادی‌ها در تخریب خود ایمنی سلول‌های β یا محدودیت‌های روش‌های آزمایش فعلی است (۷). خود ایمنی نسبت به انسولین نمی‌تواند از آنتی‌بادی‌های مربوط به انسولین خارجی که تقریباً دو هفته پس از اولین تزریق انسولین در موارد دیابت نوع ۱ ظاهر می‌شود، متمایز شود و بنابراین نمونه‌ها باید در این بازه زمانی آزمایش شوند تا برای طبقه بندی دیابت یا پایش پایه در آزمایش‌ها مفید باشند. برخی از کودکان ابتدا حضور

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]

GADA را نشـــان می‌دهند، در حالی کـــه آنتی بادی‌های IA-2A و ZnT8A به ندرت اولین آنتی بادی‌هایی هستند که ظاهر می‌شوند و معمولاً شواهدی از گسترش پاسخ خود ایمنی می‌باشند.

بیومارکرهـــای پیش بینی‌کننده پیشـــرفت دیابت نوع ۱

چنان که عنوان شد نشانگرهای بیوشیمیایی سرم شامل ترکیبی از گلوکز پلاســمایی ناشتا، HbA1c، پپتید C، اتو آنتـــی بادی‌ها به خوبی برای تشـــخیص دیابت نوع ۱به کار می‌روند. با این حال، ایـــن مولکول‌ها معمولاً مرحله‌ای دیر هنگام از بیماری را نشـــان می‌دهند کـــه در آن حدود ۹۰ درصد از سلول‌های β تولید کننده انسولین لوزالمعده از بین رفته‌اند. از این رو نیاز زیادی به نشانگرهای پیش آگهی برای پیش بینی توسعه یا پیشرفت دیابت نوع ۱ وجود دارد. این امـــر به ما این امکان را می‌دهد که افراد در معرض خطر بالا را برای پیشگیری و مداخله زود هنگام شناسایی کنیم. قبل از بـــروز بالینی دیابت نوع ۱، معمولاً یک دوره بدون علامت از تخریب سلول‌های β وجود دارد که مدت زمان آن بسیار متغیر اســـت و می‌تواند از چند ماه تا چند دهه طول بکشد. مطالعه این دوره خاموش مهم است تا درک بهتری از علت شناسی این بیماری به دست آید و بیومارکرهای پیش بینی یا پیش آگهی برای تشخیص پیشرفت بیماری کشف شوند.

اتو آنتی بادی‌ها

اندازه گیری اتو آنتی بادی‌ها علاوه بر تشخیص در پیش آگهـــی دیابت نوع ۱نیز کاربرد دارد. قـــدرت اتو آنتی بادی جزایـــر در پیش بینی دیابت نوع ۱بـــرای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ توصیف شـــد و نشـــان داده شـــد که اتو آنتی بادی جزایـــر می‌توانند قبـــل از ظهور علائم در خون شناســـایی شوند بررسی‌ها نشان داده است که کودکانی که دو یا چند اتو آنتی بادی جزایر قبل از ۵ ســـالگی دارند، خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ تا سن ۲۰ سالگی در آن‌ها بیش از ۸۰٪ است. IAAمعمولاً اولین آنتی بادی خود ایمنی جزایر است که در کودکان جوان ظاهر می‌شـــود و در این گروه شایع‌تر است. با این حال، این آنتی بادی‌ها معمولاً در ســـطوح پایینی در خون وجود دارند که اندازه گیری آن‌ها را دشـــوار می‌کند. بستگان درجه اول بیماران با دیابت نوع ۱و افرادی که دارای ژنوتیپ های پرخطر آنتی ژن‌های HLA هستند، به شدت توصیه می‌شود که برای این اتو آنتی بادی‌ها غربالگری شوند تـــا خطر ایجاد بیماری در آن‌ها برآورد گردد. تغییر وضعیت ســـرمی دو مـــورد از این پنج اتو آنتی بـــادی رایج، تقریباً بـــه معنی ابتلای فرد به دیابت نوع ۱می‌باشـــد. با این حال، سرعت پیشـــرفت بیماری به عوامل متعددی از جمله نوع و تعداد اتو آنتی بادی‌ها، ســـن، ژنوتیپ، جنســـیت و تناسب اندام بستگی دارد.

فنوتیپ و تعداد اتو آنتی بادی‌های، اپی توپ‌ها، ترتیب ظهور، همراه با ژنوتیپ ها و سن بیماران همگی به تعیین خطر دیابت نوع ۱کمک می‌کنند. به عنوان مثال،IAA و GADA بیشتر به عنوان اولین اتو آنتی بادی‌های در کودکان شناسایی می‌شوند اما به ترتیب در ۲۵٪ و ۱۰٪ موارد در کودکان در زمان شروع علایم بالینی ناپدید می‌شوند. در حالی که تنها بخش کوچکی از کودکان IA-2A یا ZnT8A را به عنوان اولین اتو آنتی بادی‌ها دارند و همه آن‌ها در زمان تشخیص باقی می‌مانند. بنابراین منطقی است که فنوتیپ اتو آنتی بادی‌ها و اپی توپ‌ها را هنگام تعریف خطـــر دیابت نوع ۱لحاظ کنیم. اما به طور کلی، تعداد اتو آنتی بادی‌هایی که یک فرد نشان می‌دهد نسبت به هر ترکیب خاص پیش بینی‌کننده مهم‌تری برای دیابت نوع ۱ است (۸) با وجود کارایی واضح اتو آنتـــی بادی‌ها در پیش بینی دیابت نوع یک، محدودیت‌های متعددی نیز وجود دارد. اولاً، غربالگری اتو آنتی بادی‌ها تنها برای وابستگان درجه اول بیماران توصیه می‌شود و بیش از ۸۵٪ افرادی که به دیابت نوع ۱مبتلا می‌شوند سابقه خانوادگی بیماری ندارند (۹). ثانیاً، تنها بخشـــی از افراد مثبت برای اتو آنتی بادی‌ها به دیابت بالینی پیشـــرفت خواهند کرد. در نهایت، اتو آنتی بادی‌ها به عنوان بیومارکر برای نتایج درمانی نیز کارآمد نیســـتند. بنابراین، داشتن بیومارکرهای اضافی که بتوانند مراحل پیشرفت را پیش‌بینی کرده و بهترین زمان برای مداخله و درمان را شناسایی کنند، بسیار حیاتی است (۱۰).

نسبت پروانسولین به پپتید C

افزایش نســـبت پروانســـولین به پپتید C نشان دهنده اختلال عملکرد سلول‌های β است و عمدتاً به عنوان بازتابی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]

از تغییرات در تا شـــدن و پردازش پروتئین انسولین که در شـــبکه اندوپلاسمی آغاز می‌شـــود، در نظر گرفته می‌شود. داده‌ها نشـــان داده‌اند که نســـبت بالای پروانســـولین سرم به پپتیدC، به عنوان نشـــانه‌ای از اختلال عملکرد شـــبکه اندوپلاسمی سلول‌هایβ، پیش از بروز دیابت نوع ۱به ویژه در کودکان رخ می‌دهد (۱۱).

❑ بیومارکرهای التهاب در دیابت نوع ۱

در دیابت نوع یک، التهاب یکی از عوامل کلیدی اســـت از این رو شـــاخص‌های التهابی به عنوان یک شاخص از شدت التهاب و فرآیند التهابی در این بیماری مورد اســـتفاده قرار گیرد. در افرادی که به دیابت نوع ۱مبتلا هســـتند، مقادیر بـــالای شـــاخص‌های التهابی معمولاً نشـــان دهنده التهاب شـــدیدتر یا عفونت اســـت. یکی از این شـــاخص‌ها سرعت رســـوب گلبول قرمز (ESR) می‌باشـــد که نشان دهنده و ناظر بر افزایش فعالیت التهابی در بدن ناشـــی از بیمارهای خودایمنی، عفونت‌ها یا تومورها می‌باشـــد. ESR برای هیچ بیماری اختصاصی نیســـت، اما در ترکیب با سایر آزمایش‌ها برای تعیین وجود افزایش فعالیت التهابی استفاده می‌شود. در مطالعه‌ای بر روی کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱نشـــان داده شـــد که ســـطح ESR در کودکان مبتـــلا به به طور معنی داری بالاتر از افراد ســـالم بود که نشان دهنده التهاب سیستمیک است. همچنین ESR یک رابطه آماری با سطح HbA1c نشان داد که پتانسیل آن را به عنوان یک نشانگر ارزشـــمند برای مدیریت بیماری در بیمـــاران دیابت نوع ۱ نشان می‌دهد (۱۲).

CRP از پروتئین التهابی اســـت، که در حضور کلسیم، با فعال کردن C1q مســـیر مکمل کلاسیک ایمنی ذاتی را آغاز می‌کند. القای رونویسی ژن CRP عمدتاً در سلول‌های کبدی در پاســـخ به افزایش سطوح سایتوکین های التهابی، به ویژه اینترلوکین-۶ رخ می‌دهد. با این حال، میزان تولید آن در بدن به عوامل دیگری از جمله سن، جنسیت، وضعیت ســـیگار کشیدن، وزن، سطح چربی و فشار خون نیز وابسته می‌باشد. اکثر تحقیقات بر نقش CRP در بیماری‌های قلبی عروقی و ســـکته متمرکز شده‌اند و افزایش سطح سرمی آن پیش بینی کننده مســـتقل قوی بـــرای بیماری‌های قلبی عروقی در افراد بدون علامت است. در فردی با سطح CRP بالاتـــر از ۳ میلی گرم در لیتـــر، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب افزایش می‌یابد. ســـطوح بالای CRP با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱نیز مرتبط اســـت. از این رو سنجش سطح CRP می‌تواند ابزار مفیدی برای ارزیابی سلامت کلی این بیماران باشد (۱۳).

نوع دیگری از نشـــانگرهای مهم التهاب سیتوکین‌ها هســـتند. بســـیاری از ســـیتوکین ها در پیش دیابت افزایـــش یافته‌اند و نقش آن‌ها به‌عنوان نشـــانگرهای سرمی جایگزین بیماری مورد بررسی قرار گرفته است. یک بررســـی از ۶۵ سیتوکین بر روی ۶۷ کودک نشان داد که ۱۵ سیتوکین، کموکین و فاکتور رشد در افراد با دیابت نوع ۱افزایش نشان می‌دهند. نشان داده شده است که سیتوکین CXCL1 می‌تواند دیابت نوع ۱را از دیابـــت نوع دو تفکیک کند. جالب اســـت که چهار ســـیتوکین MCP-1، IL-IRa، IL8و MIP-Iβ را در ســـرم بیماران مبتلا به دیابـــت نوع ۱که همگی کاهش یافته بودند که این احتمال را مطرح می‌کند که ســـیتوکین ها ممکن است نقش‌های حفاظتی در برابر دیابـــت نوع ۱ایفا کنند، اما بـــرای درک مکانیزم های آن‌ها به مطالعات بیشتری نیاز است. یک مشکل بالقوه برای اســـتفاده از ســـیتوکین ها به عنوان نشانگرهای سرمی بیماری، عدم خاصیت اختصاصیت آن‌ها نسبت به دیابت نوع ۱اســـت، زیرا ســـیتوکین های ســـرمی می‌توانند در پاسخ به آسیب و صدمه در انواع مختلف بافت ها و در بســـیاری از بیماری‌های مرتبط با التهاب یا ایمنی تغییر کنند (۱۴).

❑ میکرو RNAها (miRNA ها)

میکرو RNAها قطعات کوچکی از RNA غیر کد کننده هســـتند که حدود ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید طول دارند و حدود یک ســـوم ژن‌های انسان را بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند. ایـــن miRNAهـــا در فرآیندهای بیولوژیکـــی مثل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و رشـــد نقش دارند. بیشـــتر miRNAها به صورت مستقل بیان می‌شـــوند و به خاطر انتقالات مختلفی کـــه از ســـلول‌ها دارنـــد، در مایعات بدن مثل خـــون، بزاق،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]

مایــع مغزی-نخاعی و ادرار پایدار هســتند. به همین دلیل، miRNAهای گردش‌خون به عنوان یک نشــانگر زیستی غیرتهاجمی می‌توانند برای تشــخیص و درمان بیماری‌های مختلف اســتفاده شــوند. شواهد رو به رشــد نشان می‌دهد کــه میکرو RNAها نقــش کلیــدی در فرآیندهای درگیر در پاتوژنــز دیابت نوع ۱از جمله عملکرد سیســتم ایمنی و متابولیسم ســلول‌های بتا ایفا می‌کنند. اگرچه پروفایل‌های miRNA نامنظــم در بیمــاران مبتــلا بــه دیابــت نوع ۱ شناسایی شــده‌اند، نتایج قطعی نیستند. تنها تعداد کمی از miRNA هــا بــه طور مــداوم در بین مطالعــات بی نظم هســتند. در یــک مطالعــه مروری سیســتماتیک نشــان داده شــد که از miRNA های در حــال گردش خون ۱۱ مــورد به طور مــداوم در بیماران مبتلا بــه دیابت نوع ۱در مقایســه با گروه کنترل دچار اختلال تنظیم بودند شــامل : miR-21-5p، miR-24-3p، miR-100-5p، miR-146a-5p، miR-148a-3p، miR-150-5p، miR-15p، miR-15p، miR-375، miR-342-3p، miR-24-3p، miR-15p و miR-1275. ایــن miRNA ها در مســیرهای مربوط به عملکرد سیستم ایمنی، بقای سلولی، تکثیر سلولی و بیوسنتز و ترشح انســولین نقش دارند. در نتیجه، به نظر می‌رسد که یازده miRNA گردش خون در مطالعات مختلف در بیماران مبتلا بــه دیابت نوع ۱دارای اختلال در تنظیم هســتند که نشانگرهای زیستی بالقوه این بیماری می‌باشند (۱۵).

نتیجه‌گیری و چشم اندازهای آینده

بــا توجــه به شــیوع روز افــزون دیابت نوع ۱در ســطح جهانی و عوارض آن، ضروری اســت کــه تحقیقاتی در مورد بیومارکرهای آن با اســتفاده از رویکردهــای چندگانه انجام شــود. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در درک بیماری زایی و درمان مشــکلات دیابت نوع ۱به دست آمده اســت که می‌توانند به درک بهتر این بیماری، تشخیص زود هنگام بیماری، پیشــگیری از بیماری، پیش بینی پیشــرفت بیماری و حتی ارزیابی درمان کمک کنند. تحقیقات در مورد بیومارکرهای دیابت نوع ۱به ســرعت در بسیاری از زمینه‌ها در حال توســعه است. ایده آل این اســت که بیومارکرهای جدید با مشــاهدات بالینــی ترکیب شــوند و نتایج آن‌ها با آزمایش‌هــای معمول بــه عنوان شــاخص‌های بالینی فعلی مقایسه گردد.

References:

1- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. Medicine. 2022;50(10):638-43.
2- Gomez-Diaz R. Pathophysiology of Type 1 Diabetes. The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. 2023:115-26.
3- Buschard K. The etiology and pathogenesis of type 1 diabetes–A personal, non-systematic review of possible causes, and interventions. Frontiers in endocrinology. 2022;13:876470.
4- Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Current diabetes reports. 2011;11:533-42.
5- Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2017;3(1):1-17.
6- Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2022;24(10):1912-26.
7- Schlosser M, Mueller PW, Achenbach P, Lampasona V, Bingley PJ, Laboratories P. Diabetes Antibody Standardization Program: first evaluation of assays for autoantibodies to IA-2β. Diabetes Care. 2011;34(11):2410-2.
8- Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. Clinical chemistry. 2011;57(2):168-75.
9- Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2015;38(Supplement_1):S8-S16.
10- Yi L, Swensen AC, Qian WJ. Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes. Translational research: Journal of laboratory and clinical medicine. 2018;201:13-25.
11- Sims EK, Chaudhry Z, Watkins R, Syed F, Blum J, Ouyang F, et al. Elevations in the fasting serum proinsulin–to–C-peptide ratio precede the onset of type 1 diabetes. Diabetes care. 2016;39(9):1519-26.
12- Binesh F, Paknejadi S, Namiranian N, Ordooei M. The Erythrocyte Sedimentation Rate in Type 1 Diabetes Mellitus. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 2024;16(3):186-90.
13- Pérez-Segura P, de Dios O, Herrero L, Vales-Villamarín C, Aragón-Gómez I, Gavela-Pérez T, et al. Children with type 1 diabetes have elevated high-sensitivity C-reactive protein compared with a control group. BMJ open diabetes research & care. 2020;8(1).
14- Pan X, Kaminga AC, Kinra S, Wen SW, Liu H, Tan X, et al. Chemokines in type 1 diabetes mellitus. Frontiers in immunology. 2022;12:690082.
15- Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, De Souza BM, Crispim D. MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatic analysis. Endocrine connections. 2017;6(8):773-90.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-04]