

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 ۱ تحت 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 ۱ هستند 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 ۱ پرداخته 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 نوع ۱ در این مرحله بسیار دشوار خواهد بود. تجویز مادام العمر انسولین می‌تواند به هومئوستاز گلوکز در بیماران دیابت نوع ۱ کمک 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 ۱ اغلب 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 ۱ تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی

جدول ۱: بیومارک‌های تشخیص و پیش‌آگهی دیابت نوع ۱

کاربرد	بیومارکر
تشخیص	گلوکز پلاسما تصادفی ≤ 200 میلی گرم در دسی لیتر در حضور علائم کلاسیک
تشخیص	هموگلوبین $A1c \leq 6.5\%$
تشخیص	گلوکز پلاسما ناشتا ≤ 126 میلی گرم در دسی لیتر: (FPG)
تشخیص	آزمایش تحمل گلوکز خوراکی: (OGTT) ≤ 200 میلی گرم در دسی لیتر
تشخیص و پیش‌آگهی	پپتید C
پیش‌آگهی	مارک‌های ژنتیکی HLA
تشخیص و پیش‌آگهی	آنتی‌بادی‌های سیتوپلاسمی سلول‌های جزیره‌ای (ICA)
تشخیص و پیش‌آگهی	آنتی‌بادی‌های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GADA)
تشخیص و پیش‌آگهی	آنتی‌بادی‌های آنتی‌ژن ۲ مرتبط با انسولینوم (IA-2A)
تشخیص و پیش‌آگهی	آنتی‌بادی‌های انسولین (IAA)
تشخیص و پیش‌آگهی	آنتی‌بادی‌های زینک ترانسپورتر ۸

نقش ژنتیک در دیابت نوع یک

علت دقیق دیابت نوع ۱ ناشناخته باقی مانده است. با این حال، یک استعداد ژنتیکی به شدت با آلل‌های DR و DQ آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) خاص مرتبط است. گزارش شده است که ژن‌های HLA تقریباً ۴۰ درصد از تجمع خانوادگی دیابت نوع ۱ را تشکیل می‌دهند. ژنوتیپ‌های HLA کلاس II، $DQA1$ ، $DRB1$ ، $DQB1$ - قوی‌ترین عوامل خطر ژنتیکی را برای دیابت نوع ۱ ارائه می‌کنند. به طور خاص، HLA $DR4-DQ8$ و $DR3-DQ2$ در حدود ۹۰ درصد از کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ 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 ۱ نقش

می‌باشد. اهمیت عوامل ژنتیکی در استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱ از دیرباز شناخته شده است. ارتباط آنتی‌ژن‌های HLA با بروز دیابت نوع ۱ اولین 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 ۱ نقش 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 بیومارک‌های نوین که بتوانند به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های پیشرفت بیماری، عملکرد و توده سلول‌های β و پاسخ‌های درمانی عمل کنند، انجام شده است. در جدول شماره ۱ انواع از این بیومارک‌ها که در تشخیص و پیش‌بینی دیابت نوع ۱ مورد توجه قرار گرفته‌اند به طور خلاصه ذکر شده است. از این بیومارک‌ها در تشخیص، پیش‌آگهی و همچنین نظارت بر پاسخ‌های درمانی دیابت نوع ۱ استفاده شده است. بیومارک‌های سرمی یا پلاسمایی به ویژه مورد توجه قرار دارند زیرا خون نسبت به سایر مایعات بیولوژیکی یا بافت‌های پاتولوژیک به راحتی قابل دسترس هستند. با این حال، توسعه بیومارک‌های 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 بیومارک‌هایی که معرفی شده‌اند مانند گلوکز خون ناشتا، HbA1c، پپتید C و آنتی‌بادی‌ها عمدتاً نقش تشخیصی داشته‌اند و هنوز بیومارک‌های موثری که بتوانند عملکرد سلول‌های بتا و توده سلول‌های بتا را منعکس کنند یا به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های پیشرفت بیماری باشد در اختیار نمی‌باشد. در این مقاله مروری، ابتدا به طور مختصر به نقش بیومارک‌ها در تشخیص دیابت نوع ۱ پرداخته می‌شود و سپس بیومارک‌هایی که می‌توانند برای پیش‌بینی دیابت نوع ۱ استفاده شوند مورد بحث قرار می‌گیرند.



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 ۱ هم اکنون بر پایه اندازه گیری سطح گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و نشانگرهای خاص دیابت نوع ۱ مانند سطوح پایین پپتید C یا اتوانتی 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 پپتید C 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 اندازه‌گیری

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. اندازه‌گیری 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. اندازه‌گیری 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 ۱ است. 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 تولیدکننده انسولین در زمان تشخیص هنوز فعال هستند. بنابراین، داشتن نشانگرهای خاصی که بتوانند پیشرفت بیماری را نظارت و پیش‌بینی کنند، ضروری است (۶).

□ نشانگرهای مبتنی بر اتو آنتی بادی‌ها (Auto Antibodies)

دیابت نوع ۱ معمولاً 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 ۱ مورد 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 ۱ در 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 آنتی بادی‌های 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 پیش‌پایه در آزمایش‌ها مفید باشند. برخی از کودکان ابتدا حضور



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

□ بیومارکرهای پیش بینی کننده پیشرفت دیابت نوع ۱

چنان که عنوان شد نشانگرهای بیوشیمیایی سرم شامل ترکیبی از گلوکز پلاسمایی ناشتا، HbA1c، پپتید C، اتو آنتی بادی‌ها به خوبی برای تشخیص دیابت نوع ۱ به کار می‌روند. با این حال، این مولکول‌ها معمولاً مرحله‌ای دیر هنگام از بیماری را نشان می‌دهند که 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 امر به ما این امکان را می‌دهد که افراد در معرض خطر بالا را برای پیشگیری و مداخله زود هنگام شناسایی کنیم. قبل از بروز بالینی دیابت نوع ۱، معمولاً یک دوره بدون علامت از تخریب سلول‌های β وجود دارد که مدت زمان آن بسیار متغیر است 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 آگهی دیابت نوع ۱ نیز کاربرد دارد. قدرت اتو آنتی بادی جزایر در پیش بینی دیابت نوع ۱ برای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ توصیف شد و نشان داده شد که اتو آنتی بادی جزایر می‌توانند قبل از ظهور علائم در خون شناسایی شوند بررسی‌ها نشان داده است که کودکانی که دو یا چند اتو آنتی بادی جزایر قبل از ۵ سالگی دارند، خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ تا سن ۲۰ سالگی در آن‌ها بیش از ۸۰٪ است. IAA معمولاً اولین آنتی بادی خود ایمنی جزایر است که در کودکان جوان ظاهر می‌شود و در این گروه شایع‌تر است. با این حال، این آنتی بادی‌ها معمولاً در سطوح پایینی در

خون وجود دارند که اندازه گیری آن‌ها را دشوار می‌کند. بستگان درجه اول بیماران با دیابت نوع ۱ و افرادی که دارای ژنوتیپ‌های پرخطر آنتی ژن‌های HLA هستند، به شدت توصیه می‌شود که برای این اتو آنتی بادی‌ها غربالگری شوند تا خطر ایجاد بیماری در آن‌ها برآورد گردد. تغییر وضعیت سرمی دو مورد از این پنج اتو آنتی بادی رایج، تقریباً به معنی ابتلای فرد به دیابت نوع ۱ می‌باشد. با این حال، سرعت پیشرفت بیماری به عوامل متعددی از جمله نوع و تعداد اتو آنتی بادی‌ها، سن، ژنوتیپ، جنسیت و تناسب اندام بستگی دارد.

فنونتیپ و تعداد اتو آنتی بادی‌های، اپی توپ‌ها، ترتیب ظهور، همراه با ژنوتیپ‌ها و سن بیماران همگی به تعیین خطر دیابت نوع ۱ کمک 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 علائم 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 خطر دیابت نوع ۱ لحاظ کنیم. اما به طور کلی، تعداد اتو آنتی بادی‌هایی که یک فرد نشان می‌دهد نسبت به هر ترکیب خاص پیش بینی کننده مهم‌تری برای دیابت نوع ۱ است (۸) با وجود کارایی واضح اتو آنتی 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 ۱ مبتلا می‌شوند سابقه خانوادگی بیماری ندارند (۹). ثانیاً، تنها بخشی از افراد مثبت برای اتو آنتی بادی‌ها به دیابت بالینی پیشرفت خواهند کرد. در نهایت، اتو آنتی بادی‌ها به عنوان بیومارکر برای نتایج درمانی نیز کارآمد نیستند. 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 نسبت پروانسولین به پپتید C نشان دهنده اختلال عملکرد سلول‌های β است و عمدتاً به عنوان بازتابی



از تغییرات در تا شدن و پردازش پروتئین انسولین که در شبکه اندوپلاسمی آغاز می‌شود، در نظر گرفته می‌شود. داده‌ها نشان داده‌اند که نسبت بالای پروانسولین سرم به پپتید C، به عنوان نشانه‌ای از اختلال عملکرد شبکه اندوپلاسمی سلول‌های β ، پیش از بروز دیابت نوع ۱ به ویژه در کودکان رخ می‌دهد (۱۱).

□ بیومارکرهای التهاب در دیابت نوع ۱

در دیابت نوع یک، التهاب یکی از عوامل کلیدی است از این رو شاخص‌های التهابی به عنوان یک شاخص از شدت التهاب و فرآیند التهابی در این بیماری مورد استفاده قرار گیرد. در افرادی که به دیابت نوع ۱ مبتلا هستند، مقادیر بالای شاخص‌های التهابی معمولاً نشان دهنده التهاب شدیدتر یا عفونت است. یکی از این شاخص‌ها سرعت رسوب گلوبول قرمز (ESR) می‌باشد که نشان دهنده و ناظر بر افزایش فعالیت التهابی در بدن ناشی از بیماری‌های خودایمنی، عفونت‌ها یا تومورها می‌باشد. ESR برای هیچ بیماری اختصاصی نیست، اما در ترکیب با سایر آزمایش‌ها برای تعیین وجود افزایش فعالیت التهابی استفاده می‌شود. در مطالعه‌ای بر روی کودکان مبتلا به دیابت نوع ۱ نشان داده شد که سطح ESR در کودکان مبتلا به به طور معنی داری بالاتر از افراد سالم 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 ارزشمند برای مدیریت بیماری در بیماران دیابت نوع ۱ نشان می‌دهد (۱۲).

CRP از پروتئین التهابی است، که در حضور کلسیم، با فعال کردن C1q مسیر مکمل کلاسیک ایمنی ذاتی را آغاز می‌کند. القای رونویسی ژن CRP عمدتاً در سلول‌های کبدی در پاسخ به افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی، به ویژه اینترلوکین-۶ رخ می‌دهد. با این حال، میزان تولید آن در بدن به عوامل دیگری از جمله سن، جنسیت، وضعیت سیگار کشیدن، وزن، سطح چربی و فشار خون نیز وابسته می‌باشد. اکثر تحقیقات بر نقش CRP در بیماری‌های قلبی عروقی و سکتته متمرکز شده‌اند و افزایش سطح سرمی آن پیش بینی کننده مستقل قوی برای بیماری‌های قلبی

عروقی در افراد بدون علامت است. در فردی با سطح CRP بالاتر از ۳ میلی گرم در لیتر، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب افزایش می‌یابد. سطوح بالای CRP با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ نیز مرتبط است. از این رو سنجش سطح CRP می‌تواند ابزار مفیدی برای ارزیابی سلامت کلی این بیماران باشد (۱۳).

نوع دیگری از نشانگرهای مهم التهاب سایتوکین‌ها هستند. بسیاری از سایتوکین‌ها در پیش دیابت افزایش یافته‌اند و نقش آن‌ها به عنوان نشانگرهای سرمی جایگزین بیماری مورد بررسی قرار گرفته است. یک بررسی از ۶۵ سایتوکین بر روی ۶۷ کودک نشان داد که ۱۵ سایتوکین، کموکین و فاکتور رشد در افراد با دیابت نوع ۱ افزایش نشان می‌دهند. نشان داده شده است که سایتوکین CXCL1 می‌تواند دیابت نوع ۱ را از دیابت نوع دو تفکیک کند. جالب است که چهار سایتوکین MCP-1، IL-1 α ، IL-8 و MIP-1 β را در سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که همگی کاهش یافته بودند که این احتمال را مطرح می‌کند که سایتوکین‌ها ممکن است نقش‌های حفاظتی در برابر دیابت نوع ۱ ایفا کنند، اما برای درک مکانیزم‌های آن‌ها به مطالعات بیشتری نیاز است. یک مشکل بالقوه برای استفاده از سایتوکین‌ها به عنوان نشانگرهای سرمی بیماری، عدم خاصیت اختصاصیت آن‌ها نسبت به دیابت نوع ۱ است، زیرا سایتوکین‌های سرمی می‌توانند در پاسخ به آسیب و صدمه در انواع مختلف بافت‌ها و در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با التهاب یا ایمنی تغییر کنند (۱۴).

□ میکرو RNAها (miRNA ها)

میکرو RNAها قطعات کوچکی از RNA غیر کد کننده هستند که حدود ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتید طول دارند و حدود یک سوم ژن‌های انسان را بعد از رونویسی تنظیم می‌کنند. این miRNAها در فرآیندهای بیولوژیکی مثل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و رشد نقش دارند. بیشتر miRNAها به صورت مستقل بیان می‌شوند و به خاطر انتقالات مختلفی که از سلول‌ها دارند، در مایعات بدن مثل خون، بزاق،



و ترشح انسولین نقش دارند. در نتیجه، به نظر می‌رسد که یازده miRNA گردش خون در مطالعات مختلف در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ دارای اختلال در تنظیم هستند که نشانگرهای زیستی بالقوه این بیماری می‌باشند (۱۵).

نتیجه‌گیری و چشم اندازهای آینده

با توجه به شیوع روز افزون دیابت نوع ۱ در سطح جهانی و عوارض آن، ضروری است که تحقیقاتی در مورد بیومارکرهای آن با استفاده از رویکردهای چندگانه انجام شود. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل توجهی در درک بیماری زایی و درمان مشکلات دیابت نوع ۱ به دست آمده است که می‌توانند به درک بهتر این بیماری، تشخیص زود هنگام بیماری، پیشگیری از بیماری، پیش بینی پیشرفت بیماری و حتی ارزیابی درمان کمک کنند. تحقیقات در مورد بیومارکرهای دیابت نوع ۱ به سرعت در بسیاری از زمینه‌ها در حال توسعه است. ایده آل این است که بیومارکرهای جدید با مشاهدات بالینی ترکیب شوند و نتایج آن‌ها با آزمایش‌های معمول به عنوان شاخص‌های بالینی فعلی مقایسه گردد.

مادع مغزی-نخاعی و ادرار پایدار هستند. به همین دلیل، miRNAهای گردش خون به عنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی می‌توانند برای تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف استفاده شوند. شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که میکرو RNAها نقش کلیدی در فرآیندهای درگیر در پاتوژنز دیابت نوع ۱ از جمله عملکرد سیستم ایمنی و متابولیسم سلول‌های بتا ایفا می‌کنند. اگرچه پروفایل‌های miRNA نامنظم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ شناسایی شده‌اند، نتایج قطعی نیستند. تنها تعداد کمی از miRNAها به طور مداوم در بین مطالعات بی‌نظم هستند. در یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داده شد که از miRNAهای در حال گردش خون ۱۱ مورد به طور مداوم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ در مقایسه با گروه کنترل دچار اختلال تنظیم بودند شامل: miR-21-5p, miR-24-3p, miR-100-5p, miR-146a-5p, miR-148a-3p, miR-150-5p, miR-15p, miR-15p, miR-15p و miR-15p, miR-24-3p, miR-342-3p, miR-375 و miR-1275. این miRNAها در مسیرهای مربوط به عملکرد سیستم ایمنی، بقای سلولی، تکثیر سلولی و بیوسنتز

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, Gudbjörnsdóttir 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, Recanonde-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.

