

## پادتن ضد کاردیولیپین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱

دکتر مریم توحیدی، دکتر فرزاد حدائق، دکتر هادی هراتی، دکتر سید علیرضا سبحانی، مرجان فرشادی، پریسا استغانه

### 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 شیوه IgM و IgG ACLA و بررسی ارتباط احتمالی آن با سایر پادتن‌های خودی، مدت ابتلا و سطح کترول 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 ضد‌هسته‌ای (ANA) مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: میانگین سنی بیماران دیابتی  $20.5 \pm 10$  سال بود. تیترهای بالای ACLA (IgG و یا IgM) در افراد دیابتی نسبت به افراد سالم بالاتر بود (۱۸ در برابر ۱۰٪) 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 (۶/۸  $\pm$  ۲/۸ در برابر  $4/5 \pm 2/4$  GPLU/ml). در گروه دیابتی‌ها، در افرادی که تیتر بالای ACLA داشتند [ACLA(+)] سن تقویمی و سن ابتلا به دیابت نسبت به کسانی که دارای تیتر 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 تیتر پادتن ضد کاردیولیپین مشاهده نشد. همچنین در بیماران (+) ACLA فراوانی فاکتور روماتوئید مثبت نسبت به گروه (-) ACLA بالاتر بود (۲۵ در برابر ۱۰٪). نتیجه‌گیری: شیوه نسبتاً بالای ACLA در بیماران دیابتی نوع ۱ و ارتباط آن با سایر پادتن‌های خودی می‌تواند بیانگر یک پاسخ ایمنی غیرطبیعی در مراحلی 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  
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

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

مراجعه کننده به درمانگاه‌های غدد و دیابت بیمارستان شهید محمدی بندرعباس در طول یکسال، از فوریتین ۱۳۸۲ تا فوریتین 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 درون‌رین، خود اینمی، دیابت، اختلالات بافت همبند یا سایر بیماری‌های التهابی یا ویدوسی را ذکر نمی‌کردند. هیچ یک از افراد گروه‌های مورد و شاهد داروهایی نظیر هیدرالازین، دیلاتین، ACLA- IgG یا IgM یا انتی‌آید 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 بسترهای 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 سندروم پادتن ضد فسفولیپید (ترومبوزهای شریانی و وریدی، حوادث قلبی - عروقی مغزی) بررسی می‌شد.

ارزیابی آزمایشگاهی شامل تعیین HbA1C، پادتن ضد کاردیولیپین (IgG و ACLA 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 ۷/۵٪ تعیین گردید. ACLA IgG و ACLA IgM به روش الیزا با کیت Genesis (انگلستان) و بر اساس روش توصیه شده لویزو اندازه‌گیری شد.<sup>۱۵</sup> پادتن ضد هسته‌ای به روش الیزا با کیت Genesis (انگلستان) و فاکتور روماتوئید با روش آکلوتیناسیون با کیت امکا (آلمان) مورد سنجش قرار گرفت. یک واحد GPL معادل ۱ میلی‌لیتر امکروگرم از یک نمونه استاندارد شده خالص ACLA IgG بوده و یک واحد MPL معادل ۱ میلی‌لیتر امکروگرم از نمونه استاندارد شده خالص

دیابت نوع ۱ در سرم بیماران یافت شده است.<sup>۲۶</sup>

در اوایل ۱۹۸۰ پادتن‌های ضد کاردیولیپین<sup>۱</sup> توصیف شدند.<sup>۳</sup> این پادتن‌ها علیه فسفولیپیدهای با بار منفی که در جریان بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک و در سندروم اولیه پادتن ضد فسفولیپید و نیز طیفی از سایر اختلالات خودایمن یافت می‌شوند، وارد عمل می‌شوند.<sup>۲۶</sup> سندروم پادتن ضد فسفولیپید با ترومبوز شریانی و وریدی، کاهش تعداد پلاکت‌ها، بروز حوادث عروقی مغز و سقطهای خود به خودی مشخص می‌گردد.<sup>۲۷</sup>

آنژی پادتن ضد کاردیولیپین را در موش‌های Jz/AKR که در پی استفاده از استرپتوزوسبین دچار دیابت شده بودند نشان داد<sup>۹</sup> اما ارتباط بین پادتن‌های ضد کاردیولیپین و دیابت به شکل گسترده مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعات اولیه، شیوع ACLA- 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.<sup>۱۰</sup> در مطالعات بعدی نیز حضور مقادیر بالاتر ACLA- IgG و ACLA- IgM در بیماران دیابتی نسبت به گروه سالم و کاهش مقادیر آنها با طولانی شدن مدت دیابت مشخص شد.<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۱۲,۱۳</sup>

هدف از مطالعه حاضر تعیین شیوع تیر بالای ACLA- IgG و ACLA- IgM 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 اینمی است.

#### مواد و روش‌ها

##### افراد

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

مقایسه بین نسبت‌ها با آزمون مربع کای انجام شد. مقایر  $p < 0.05$  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 تیتر ACLA-IgM در بیماران بیش از گروه شاهد بوده است ( $4/55 \pm 2/46$  در مقابل  $4/89 \pm 2/80$  GPLu/mL). فراوانی و تیتر ACLA-IgG در مبتلایان به دیابت و گروه سالم تفاوتی نشان نداد.

ACLA IgG و ACLA IgM به ACLA IgG است. درباره ACLA IgM ترتیب مقادیر  $11 \text{ u/mL} \leq \text{GPL} \leq 10 \text{ u/mL}$  به عنوان ۲۰ GPLu/mL طبیعی در نظر گرفته شد. مقادیر تا حداقل ۳۰ ACLA IgM و تا  $100 \text{ u/mL}$  به عنوان مثبت ضعیف و مقادیر تا حداقل ۱۰۰ ACLA IgG به عنوان مثبت متوسط و مقادیر بالای  $100 \text{ u/mL}$  برای ACLA IgM  $100 \text{ u/mL}$  برای ACLA IgG و بالاتر از  $100 \text{ u/mL}$  برای ACLA IgG به عنوان مثبت قوی منظور شد.<sup>۱۶,۱۷</sup> 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 نسخه دهم انجام شد. مقایسه بین میانگین‌ها به وسیله آزمون  $t$

جدول ۱- مقایسه ویژگی‌های بالینی و تیتر پادتن‌های ضد کاردیولیپین در افراد دیابتی و سالم

دیابتی (n=۴۸)	سالم (n=۳۶)	
$20/5 \pm 1.0$	$20/5 \pm 8$	سن (سال)
$49/5 \pm 14$	$53/5 \pm 16$	وزن (کیلوگرم)
$158 \pm 15$	$160 \pm 14$	قد (سانتی‌متر)
$19/5 \pm 3/4$	$20/5 \pm 2/8$	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
$10/8 \pm 2/5^*$	$6 \pm 1/3$	HbA1c (%)
$6/85 \pm 2/55$	$6/79 \pm 2/28$	ACLA IgG (GPL U/mL)
$6/89 \pm 2/80^*$	$4/55 \pm 2/46$	ACLA IgM (GPL U/mL)

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

جدول ۲- مقایسه 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
$27 \pm 14/5^{\dagger}$	$19 \pm 8$	سن (سال)
$22/5 \pm 1.0^{\dagger}$	$15 \pm 7/5$	سن تشخیص (سال)
$4 \pm 2/5$	$4 \pm 1$	مدت ابتلا (سال)
$19/8 \pm 1/1$	$19/4 \pm 0/6$	BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
$10/8 \pm 0/5$	$10/8 \pm 0/4$	HbA1c (%)

اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  SD گزارش شده‌اند؛ \* وجود ACLA IgG مثبت؛  $^{\dagger}$  وجود ACLA IgM مثبت؛ \* $p < 0.05$ .

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

در این مطالعه بیماران دارای تیتر 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 IgG و IgM و میانگین تیتر این پادتن‌ها مشاهده نشد (جدول ۴). در این مطالعه ارتباط مثبتی بین تیتر ACLA IgG و ACLA IgM در بیماران دیابتی تعیین شد ( $r=0.304$ ,  $p=0.02$ ) (نمودار ۱)، اما ارتباط معنی‌داری بین تیتر این پادتن‌ها و مدت بیماری وجود نداشت (به ترتیب  $-0.112$  و  $-0.118$ ,  $r=-0.05$ ).

شیوع تیتر بالای هر یک از پادتن‌های IgG و ACLA IgM به تنها ۶٪ و شیوع حداقل یکی از پادتن‌های مثبت در بیماران دیابتی به ترتیب ۱۴٪ و ۱۸٪ بوده است (جدول ۲). اما در گروه سالم مورد مثبتی از ACLA نشد. تمامی موارد ACLA مثبت در بیماران دیابتی، دارای تیترهای ضعیف مثبت (کمتر از  $20\text{ gPLu/mL}$ ) بودند و در هیچ‌یک از بیماران تیترهای مثبت متوسط یا قوی مشاهده نشد. همچنین تمامی بیماران با تیتر ACLA مثبت شواهد عوارض عروقی یا تظاهرات سندروم پادتن ضد فسفولیپید را نشان نمی‌دادند. مبتلایان به دیابت و دارای تیترهای 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	ذکر	
۲ (۴)	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  $0.05$  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 تیتر پادتن‌های ضد کاردیولیپین در افراد دیابتی نوع ۱ به تفکیک مدت ابتلا به دیابت

تیتر 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)
$7/48 \pm 2/59$	$6/90 \pm 2/52$	۱	۲	ACLA IgG(+)
$6/60 \pm 3/02$	$7/24 \pm 2/83$	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 تیترهای ضعیف مثبت ACLA IgM یا ACLA IgG بودند، اما تنها ACLA IgM اختلاف قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه سالم نشان می‌داد (۱۴٪ در مقابل ۰٪).

در مطالعه لورینی ACLA IgG در ۵۴/۵٪ 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.<sup>۱۱</sup> در مطالعه مورد شاهدی محمد بر روی ۳۰ کودک مبتلا به دیابت نوع ۱ شیوع ACLA از نوع IgG به ترتیب ۵۲/۳٪ و ۱۶/۶٪ بود. در این مطالعه نیز تمامی بیماران دارای ACLA IgM تیترهای ضعیف (کمتر از ۳۰GPLu/mL) بودند و تنها ۲ بیمار تیتر ACLA-IgG بیش از ۳۰ داشتند؛ با وجود این، در این مطالعه نیز هیچیک از بیماران شواهد عوارض عروقی یا تظاهرات سندروم پادتن ضد فسفولیپید را نشان ندادند.<sup>۱۲</sup> 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.<sup>۱۱</sup>

لیواین نشان داد که وقایع انسدادی ترومبوتیک و مرگ و میر بعد از ایسکمی موضعی مغز در حضور مقادیر ACLA-IgG بیش از ۴۰ u/mL با سرعت بیشتر و شیوع ACLA فراوان‌تر مشاهده می‌شود، همچنین بیماران با تیتر ACLA بیشتر از ۴۰ u/mL دارای اشکال بیشتری از سندروم پادتن فسفولیپید بوده سن شروع سندروم در آنها پایین‌تر است و سکته‌های مغزی بیشتری را در زمان تشخیص بیماری تجربه نموده‌اند.<sup>۱۳</sup> از سوی دیگر، کوچکارو اخیراً نشان داد که ACLA-IgG به عنوان یک عامل خطرساز برای سکته‌های مغزی ایسکمیک در بیماران دیابتی به شمار نمی‌رود، هرچند بیماران دیابتی با یا بدون سکته‌های مغزی ایسکمیک دارای مقادیر سرمی ACLA IgG بوده‌اند که میان حضور روند التهابی در جریان بیماری دیابت است.<sup>۱۷</sup>

شیوع ACLA در کل جمعیت در مطالعه روبی از ۰-۱۴٪ گزارش شده است<sup>۱۸</sup> اما بیشتر مطالعات شیوع کمتر از ۵٪ را نشان داده‌اند.<sup>۱۵</sup> 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<sup>۲۰</sup> و نیوولت شیوع ۵۳٪ موارد ACLA (IgM, IgG) را در اطفال با آرتیت روماتوئید جوانان نشان داد.<sup>۲۱</sup> از این رو به نظر می‌رسد درصد اطفال دیابتی با تیتر مثبت ACLA با درصد مثبت گزارش شده در سایر بیماری‌های خودایمن قابل قیاس باشد. در مطالعه حاضر در ۲ مورد از ۸ بیمار دیابتی (۲۵٪) با تیتر مثبت ACLA، فاکتور روماتوئید مثبت بود، در حالی که در بیماران با تیتر 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 یافته نشد.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه محمد فراوانی و میانگین تیتر پادتن‌های ACLA (IgG و IgM) 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 تیتر مثبت ACLA IgG داشتند، در حالی که تنها ۷۵٪ تیتر مثبت ACLA-IgM را نشان دادند و میانگین تیتر ACLA IgG بیشتر از ACLA IgM بود.<sup>۲۲</sup> 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 ابتدایی کمتر از ۶ ماه صفر بود.<sup>۱۱</sup> 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.<sup>۲۳</sup>

در مطالعه حاضر هرچند بیماران دارای تیترهای مثبت ACLA سن بالاتری داشتند و تشخیص دیابت آنها در سنین بالاتری صورت گرفته بود، ارتباطی بین فراوانی یا میانگین تیتر پادتن‌های ACLA (IgG یا IgM) با مدت بیماری مشخص نشد و تنها فراوانی و تیتر 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.<sup>۲۴</sup> در یک مطالعه آینده‌نگر بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به سندروم‌های کرونری (دیابتی یا غیر دیابتی) که تحت عمل آنتیپلاستی 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.<sup>۲۴</sup>

در مطالعه حاضر نظری مطالعات کلارک، لورینی، دانونزیو و محمد ارتباطی بین کترنل متابولیک دیابت (مقادیر  $^{۱۱,۱۲,۲۲,۲۶}$ ) و شیوع ACLA (HbA1c) یافت نشد.

سرانجام، ارتباط پادتن‌های ضد کاردیولیپین با دیابت ممکن است معرف ماهیت خودایمن هر دو حالت یا تغییر در ACLA اندولیوم عروقی باشد که به عنوان محرك تشکیل عمل کرده است. حضور این پادتن در بیماران دیابتی ممکن است معرف یک پاسخ ایمونولوژیک 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<sup>۱۲,۲۷</sup> اما از آنجایی که در عمدۀ مطالعات نظری مطالعه اخیر، حضور ACLA با تیترهای 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.

ACLA با تیتر مساوی یا بیشتر از  $\text{GPLu/mL IgG}$  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.<sup>۲۳</sup> 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 ACLA IgG نسبت به بیماران بدون ایسکمی داشتند اما مقدار آن در هیچ‌یک از این بیماران بالاتر از  $20 \text{ GPLu/mL}$  نبود؛ لذا این ارتباط ممکن است از نظر بالینی مهم نباشد. همچنین هیچ ارتباطی بین حضور ACLA و عوارض میکروواسکولار یافت نشد.<sup>۲۴</sup>

از سوی دیگر دانونزیو نشان داد که میزان ACLA IgM در بستگان درجه نخست بیماران دیابتی و گروه شاهد یکسان است.<sup>۲۴</sup> یافته‌های فوق معرف آن است که ACLA 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 نظری مطالعه محمد ارتباط مثبتی بین مقادیر ACLA (IgM و IgG) دیده شد ( $r=0.304$ ,  $p=0.03$ ) اما برخلاف مطالعه محمد با افزایش مدت بیماری تیتر پادتن ACLA کاهش معنی‌داری نیافت.<sup>۲۴</sup> در مطالعه دانونزیو در مدل‌های حیوانی که دیابت با استفاده از استریپتوزوسین ایجاد شده بود، پیدایش ACLA با ظهور هیپرگلیسمی متقاضی شد و با پیشرفت دیابت افزایش یافت و سپس مقادیر آن کاهش یافت.<sup>۲۴</sup> از سوی دیگر در یک مطالعه که مقادیر پادتن‌های ضدفسفولیپید مورد بررسی کمی و کیفی قرار گرفت، نشان داده شد که حضور ACLA-IgG در بیماران با بیماری درازمدت شایع‌تر از بیماران با بیماری کوتاه مدت است.<sup>۲۵</sup>

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

## References

1. Rossini AA, Handler ES, Greiner DL, Mordes JP. Insulin dependent diabetes mellitus hypothesis of autoimmunity. *Autoimmunity* 1991; 8: 221-35.
2. 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.
3. 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.
4. Emlen W. Antiphospholipid antibodies: new complexities and new assays. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1441-3.
5. 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.
6. 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.
7. Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 45-59.
8. 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.
9. Martini A, Ravelli A. The clinical significance of antiphospholipid antibodies. *Ann Med* 1997; 29:159-63.
10. 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 insulitis and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 20:29-37.
11. 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.
12. Mohamed SM, Abdou MO, Assem HM, Moustafa TM, Soghier LM. Anticardiolipin antibodies in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2002; 51:1148-52.
13. 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.
14. 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; 35:736-41.
15. 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.
16. Goel N. Antiphospholipid antibody syndrome: current concepts. *Hosp Pract (Minneap)* 1998; 33:129-30, 133-5, 140, passim.
17. Levine SR, Salovich-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.
18. 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.
19. Roubeiy RA. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" autoantibodies. *Blood* 1994; 84:2854-67.
20. Sherry WJ, Kredich DW, Pisetsky DS. The relationship of anticardiolipin antibodies to disease manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15: 1389-94.
21. 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.
22. 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.
23. Tarkun I, Hacihanefioglu 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.



***Original Article*****Anti Cardiolipin antibody in Type I diabetic patients**

Tohidi M, Hadaegh F, Harati H, Farshadi M, Esteaneh P.

Endocrine Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

**Abstract:**

**Aims:** Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disorder which is associated with different organ specific autotibodies including anticardiolipin antibody (ACLA). The association of ACLA with diabetes has not been widely reported. The aim of this study was to determine the prevalence of ACLA IgG and IgM and evaluation of their possible association with other auto-antibodies, duration of disease and status of control of blood glucose in type 1 diabetes patients. **Materials and Methods:** In a cross sectional study, 48 patients with type 1 diabetes in Bandar Abbas were compared with 41 age & sex matched healthy persons for the presence of ACLA (IgG and IgM), Rheumatoid Factor (RF) and Anti Nuclear Antibody. **Results:** The mean age of diabetic patients was  $20/5 \pm 10$  years. High titers of ACLA (IgG and/or IgM) were more common in type 1 diabetic patients than in healthy controls (18% vs. 0%,  $p<0.01$ ) with no significant difference between males and females (4 and 12% respectively). Unlike ACLA IgG, the mean value of serum ACLA IgM was significantly higher in type 1 diabetic patients than in controls ( $6.8 \pm 2.8$  vs.  $4.5 \pm 2.4$  GPLU/ml). Among type 1 diabetic patients, those with high titers of ACLA (ACLA+) were older and had higher age of onset of diabetes than those with normal titers, but there were no difference in duration of diabetes or level of HbA1c between them. No significant difference was observed in the prevalence of ACLA+ or the mean values of ACLA IgG and IgM between recently (< 1 years) and previously ( $> 1$  years) diagnosed diabetic patients. ACLA+ patients were also more likely to show positive RF than the ACLA- group(25 vs. 0%). **Conclusion:** The relatively high prevalence of ACLA (+) in type 1 diabetic patients and its association with other autoantibodies may reflect an abnormal immunologic response in some stages of type 1 diabetes. ACLA might be added to the list of autoantibodies that should be measured in type 1 diabetes patients.

**Key words:** Anticardiolipin antibody, Type 1 diabetes.