

فراوانی و عوامل پیشگویی کننده دیابت خودایمن مخفی بالغین (LADA) در بیماران دیابتی تازه تشخیص داده شده در مطالعه قند و لیپید تهران

سید عادل جاها^۱، فرهاد حسین پناه^{۱*}، فریدون عزیزی^۱

چکیده

مقدمه: Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) به گروهی از بیماران دیابتی نوع ۱ اطلاق می گردد که در زمان تشخیص مسن تر از ۳۰ سال بوده، آنتی بادی علیه Glutamic Acid Decarboxylase₆₅ (GAD) داشته و حداقل در اوایل تشخیص بیماری، نیاز به شروع انسولین درمانی نداشته باشند. با توجه به فقدان اطلاعات در مورد LADA در ایران، این مطالعه برای ارائه شیوع LADA در جمعیت تهران انجام شد.

روش‌ها: در این بررسی مقطعی کلیه افراد مسن تر از ۳۰ سال و مبتلا به دیابت جدید در مطالعه قند و لیپید تهران، از نظر آنتی بادی GAD آزمایش شدند. جمعیت ۵۸۸ نفره تحت بررسی، به دو گروه ۳۲ نفری LADA و ۵۵۶ نفری دیابت نوع ۲ تقسیم شدند و با یکدیگر مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران 54.2 ± 11.6 سال و شیوع LADA $(CI/95: 3.6-7.3) / 5.44\%$ بود. دو گروه LADA و دیابت نوع ۲ از نظر سن، جنس، نمایه توده بدنی، علائم حاد دیابت، سابقه خانوادگی دیابت، فشار خون دیاستولی، قند و چربی های خون و شیوع سندرم متابولیک یکسان بودند. فشار خون سیستولی در گروه دیابت نوع ۲ بیشتر از LADA بود. هیچ مدلی در پیش بینی احتمال مثبت شدن پاسخ آنتی بادی GAD قدرت آماری مطلوبی نداشت.

نتیجه گیری: در 5.4% از بالغین دیابتی جدید، روند خود ایمنی در جریان است و با کمک یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، امکان غربالگری آنها وجود ندارد. بنظر می‌رسد که سنجنش آنتی بادی GAD در تمام چنین بیمارانی اقدامی منطقی باشد تا افرادی که احتمال سیر سریع تر به سمت نارسایی پانکراس دارند، زودتر شناسایی شوند.

واژگان کلیدی: LADA، GAD، تشخیص، شیوع، دیابت

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* **نشانی:** تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، جنب بیمارستان طالقانی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵؛ تلفن: ۰۲۱-۹۳۰۹۲۲۴۰؛ نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۰۲۴۶۳؛ پست الکترونیک: fhospanah@erc.ac.ir

مقدمه

LADA به گروهی از بیماران دیابتی نوع ۱ اطلاق می‌گردد که در زمان تشخیص سن آنها بیش از ۳۰ سال بوده، آنتی‌بادی علیه Glutamic Acid Decarboxylase₆₅ (GAD₆₅) داشته و حداقل در ۶ ماه اول تشخیص بیماری، نیاز به شروع سریع انسولین درمانی نداشته باشند [۱]. عده‌ای آن را دیابت نوع یک با سیر کند نامیده‌اند، عده‌ای دیگر بر این اعتقادند که LADA و دیابت نوع یک، دو روند مستقل می‌باشند که در هر دو، سیستم ایمنی دخالت دارد و بنابراین نام دیابت ۱/۵ را انتخاب کرده‌اند و عده‌ای دیگر هم لغت LADA را بر این اساس انتخاب کرده‌اند که بیماران، بزرگسالانی هستند که حداقل مدتی بعد از تشخیص نیاز به انسولین نداشته ولی نشانگرهای ایمنی و ژنتیکی مشابه دیابت نوع ۱ را دارند.

در سال‌های اخیر در مورد میزان فراوانی LADA در جمعیت‌های مختلف جهان، مطالعات متعددی انجام شده است که به دلیل تفاوت‌های موجود در معیارهای مختلف ورود و حذف افراد، روش‌های مختلف آزمایشگاهی سنجش آنتی‌بادی علیه GAD، بکارگیری مقادیر مختلف به عنوان حد ممیز برای اطلاق غیر طبیعی بودن پاسخ آنتی‌بادی، عدم اجماع جهانی در مورد معیارهای تشخیص LADA و نیز اختلافات قومی و جغرافیایی، نتایج آنها تفاوت بسیار قابل توجهی با هم داشته است؛ یعنی میزان شیوع LADA در بیمارانی که تا قبل از بررسی به عنوان دیابت نوع ۲ شناخته می‌شدند، از ۲/۸٪ تا ۲۲/۳٪ گزارش شده است [۲].

هنوز هیچ دستورالعمل قطعی و یکسانی در مورد سنجش آنتی‌بادی‌های ضد سلول جزیره‌ای برای تشخیص LADA در بزرگسالان دیابتی وجود ندارد [۱] و غربالگری تمام بیماران نوع ۲، با توجه به شیوع بالای آن، از نظر اقتصادی در هیچ جامعه‌ای پذیرفته نشده است. در سال‌های اخیر تلاش‌های محدودی شده است تا با استفاده از وجود یا عدم برخی عوامل خطر ساز برای ابتلا به LADA ابزاری بالینی بدست آید تا غربالگری LADA در دیابت نوع ۲، محدود به بخش نسبتاً کوچکی از آن جامعه گردد که احتمال ابتلای واقعی آنها به LADA بیشتر باشد و به این

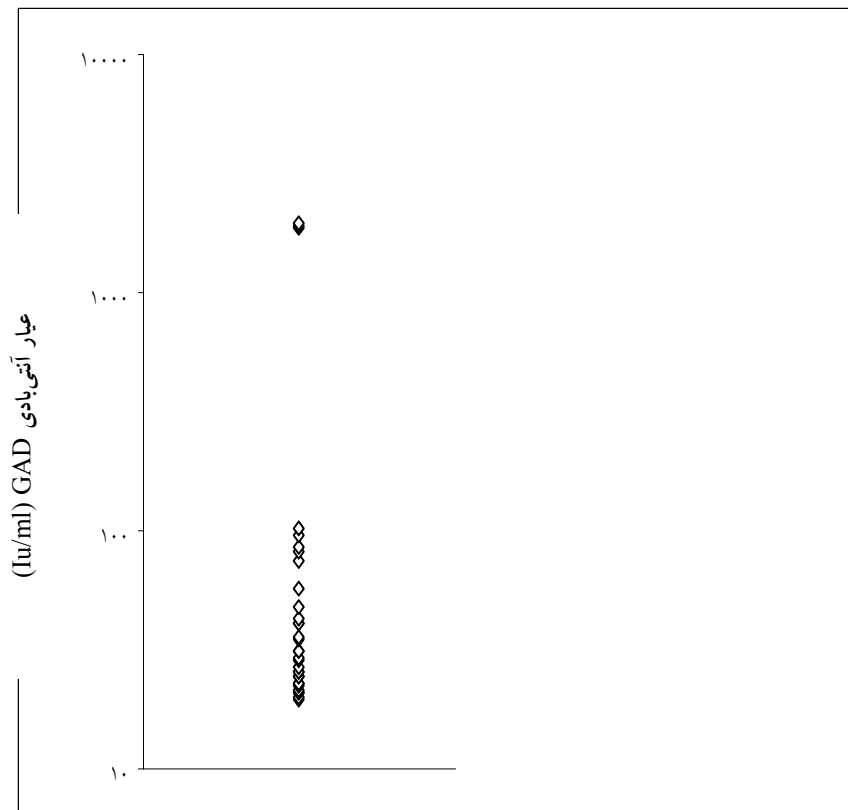
ترتیب، در عین کاهش هزینه‌ها، عده قابل قبولی از مبتلایان به LADA در غربالگری اولیه مشخص گردد [۳،۱]. بدیهی است تلاش در این جهت باید سعی در استفاده از یافته‌هایی داشته باشد که به راحتی قابل دسترس باشند. اکثر محققان از عواملی مثل نمایه توده بدنی (BMI)، سن بیمار در زمان تشخیص دیابت، وجود یا عدم کاهش وزن قابل توجه در زمان تظاهر و نیز سابقه دیابت یا سایر بیماری‌های خودایمن در فرد و بستگان وی استفاده کرده‌اند [۴،۱]؛ هرچند این عوامل در اغلب مطالعات کوهورت بزرگ، در گروه LADA و دیابت نوع ۲ متفاوت نبوده‌اند [۵،۶].

با توجه به فقدان هرگونه اطلاعات اپیدمیولوژی در مورد LADA در ایران، این مطالعه برای ارائه شیوع LADA در جمعیت شهری تهران در جریان مطالعه قند و لیپید تهران و نیز تعیین عوامل خطر احتمالی موثر در ابتلا به آن انجام شد.

روش‌ها

مطالعه قند و لیپید تهران یک مطالعه طولی (Longitudinal) است که از سال ۱۳۷۷ در منطقه ۱۳ تهران (شرق تهران) شروع شده است. فاز اول آن که یک مطالعه مقطعی بود، از اسفند ۱۳۷۷ تا شهریور ۱۳۸۰ ادامه یافت و فاز دوم از مهر ماه ۱۳۸۰ شروع شد و به مدت ۳/۵ سال ادامه یافت و از سال ۱۳۸۴ تاکنون، سومین فاز مطالعه در جریان است. جامعه هدف در این مطالعه، کلیه افراد سه سال و بالاتر ساکن منطقه ۱۳ تهران بود که به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای انتخاب شدند. تعداد جمعیت شرکت‌کننده در مطالعه ۱۵۰۰۵ نفر بود. جزئیات این مطالعه پیشتر منتشر شده است [۷].

تحقیق حاضر، مطالعه ای مقطعی و مشاهده ای است که کلیه افراد با سن بیش از سی سال در هر یک از فازهای سه گانه مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) را در بر می‌گیرد. در مورد فاز سوم TLGS، از نتایج موجود تا بهار ۱۳۸۶ استفاده شده است. با در نظر داشتن ضریب اطمینان ۹۵٪، حداکثر خطای ۰/۰۲۵ و فرض شیوع ۱۰٪ بیماری، تعداد کل نمونه مورد نیاز ۵۵۳ نفر تعیین شد. معیارهای



نمودار ۲ - توزیع مقادیر آنتی بادی GAD در گروه ۳۲ نفری بیماران LADA

نیمی از این افراد سطح آنتی بادی حداکثر $2/3$ IU/ml بود و صدک‌های ۹۷ و ۹۹ توزیع آن در این گروه کنترل، به ترتیب $19/6$ IU/ml و 22 IU/ml بود؛ بر این اساس، صدک ۹۷ توزیع GADA به عنوان حد ممیز طبیعی از غیرطبیعی در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، آنتی بادی GAD_{65} به روش Solid phase, ELISA با استفاده از کیت Cat GAD65 Ab Elisa ELA- DRG International ساخت 4087 مربوط به شرکت DRG International ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد و مقادیر آن با استفاده از رفرانس محلول معرف WHO و بر اساس واحد بین‌المللی در میلی لیتر بیان گردید. دامنه قابل سنجش Anti GAD توسط کیست مذکور، $0-2000$ IU/ml بود. ضریب تغییرات درون و برون آزمون به ترتیب $6/2$ و $10/1$ درصد بود. این روش در ارزیابی و استاندارد سازی اتو آنتی بادی های دیابت (DASP 2003) حساسیت 92% و ویژگی 99% داشته است.

برای یافتن حد طبیعی GADA از سرم یک صد نفر از مراحل ۱ و ۲ TLGS استفاده شد که دارای تمام این شرایط بودند: در تست تحمل گلوکز خوراکی، قند ناشتای کمتر از 100 میلی گرم در دسی لیتر و قند دو ساعته کمتر از 140 میلی گرم در دسی لیتر داشتند، سابقه خانوادگی دیابت نداشتند، سطح Anti-TPO آنها نرمال (<100 IU/ml) و سطح Anti-TG نیز در حد طبیعی (<150 ng/ml) بود. محدوده سنی این گروه کنترل $21-82$ سال و میانگین سنی آنها $40/4 \pm 13/6$ سال بود و 51% آنها مذکر بودند. پاسخ سنجش GADA در سرم این یکصد نفر در نمودار ۱ آورده شده است. توزیع مقادیر GADA غیرنرمال بود و در سه مورد، پاسخ ها بسیار بیشتر از سایرین بودند و هیچ توجیه منطقی وجود نداشت. در بررسی سوابق این سه نفر و نیز پیگیری آنها تا پایان مرحله سوم TLGS، وضعیت OGTT آنها کماکان نرمال بود؛ این سه نتیجه به عنوان Outlier در نظر گرفته شدند و از محاسبات بعدی حذف گشتند. توزیع مقادیر GADA پس از حذف آنها کماکان غیرنرمال بود. در

(trend). شیوع LADA در هیچ‌یک از گروه‌های ۵۸۸ نفره ($P=0/6$) DM2 ($P=0/3$) یا LADA ($P=0/6$)، در میان مردان و زنان متفاوت نبود.

در حدود نیمی از افراد هر گروه در دسته چاق ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) قرار داشتند ($45/2\%$ از LADA و $43/8\%$ از T_2DM). میانگین قند خون دو ساعته در گروه LADA و T_2DM به ترتیب $236 \pm 67/1 \text{ mg/dl}$ و $257/5 \pm 79/5 \text{ mg/dl}$ بود ($P=0/1$). الگوی توزیع چربی‌های مختلف خون در دو گروه متفاوت نبود. مقدار کلسترول توتال سررم در گروه LADA و T_2DM به ترتیب $212/2 \pm 36/3 \text{ mg/dl}$ و $229/7 \pm 50/9 \text{ mg/dl}$ بود ($P=0/056$). از نظر مقادیر و عوامل مختلف سنجش فشار خون، دو گروه یکسان نبودند؛ $34/4\%$ از افراد LADA مبتلا به پرفشاری خون بودند در حالی که این رقم در گروه T_2DM ، $50/1\%$ بود ($P=0/08$). مقدار فشار خون سیستولی دو گروه به ترتیب $125 \pm 16/6 \text{ mmHg}$ و $133/7 \pm 22/5 \text{ mmHg}$ بود ($P=0/03$). $15/6\%$ از افراد گروه LADA پرفشاری سیستولی خون داشتند، در حالی که این مورد در گروه T_2DM ، $34/9\%$ بود ($P=0/03$). دو گروه از نظر شیوع سندرم متابولیک بر حسب تعاریف مختلف یکسان بودند (جدول ۲).

با توجه به آن‌که میانه پاسخ آنتی بادی GAD در گروه LADA 31 IU/ml بود، افراد این گروه براساس این حد ممیز به دو زیر مجموعه ۱۶ نفره تقسیم شدند و تمام مواردی که تا این مرحله، در بین گروه LADA و T_2DM مورد مقایسه قرار گرفته بودند، در دو زیر گروه مذکور ($GADA > 31 \text{ IU/ml}$ و $GADA \leq 31 \text{ IU/ml}$) نیز مقایسه شدند. سن تنها مورد معنادار در این بررسی بود، یعنی میانگین سن افرادی از LADA که سطح GADA بالا داشتند، $48/3 \pm 9/2$ سال و در مورد گروهی از LADA که سطح GADA پایین داشتند، $54/9 \pm 6$ سال بود ($P=0/02$). با در نظر داشتن سن، BMI، مقادیر چربی‌های خون و نیز فشار خون، سعی در طراحی مدلی برای پیش بینی احتمال مثبت شدن پاسخ GADA در بین ۵۵۸ نفر تحت مطالعه به عمل آمد، اما هیچ مدلی قدرت آماری مطلوبی نداشت.

داده‌های کمی به صورت $Mean \pm SD$ و داده‌های کیفی به صورت درصد گزارش شدند. مقایسه ویژگی‌های مختلف بین این دو گروه برای متغیرهای کمی پس از بررسی وضعیت نرمال بودن آنها، با استفاده از آزمون t یا آزمون من ویتنی و مقایسه متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون مجذور کای انجام گرفت. با توجه به وجود چولگی در مورد مقادیر تری گلیسرید، برای بررسی آماری از ترانسفورماسیون لگاریتمیک استفاده شد و لگاریتم میانگین هندسی x/\bar{x} انحراف معیار لگاریتمیک گزارش شد. مقادیر P کمتر از $0/05$ معنی دار تلقی شدند. جهت تحلیل آماری از نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ استفاده شد.

این پروژه در کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم به تصویب رسید.

یافته‌ها

ویژگی‌های پایه بیماران و مقایسه زیرگروه‌ها در جداول شماره ۱ و ۲ آورده شده است. دامنه و میانه سن کل بیماران به ترتیب ۸۲-۳۱ و ۵۴ سال بود. براساس اطلاق حد ممیز $19/6 \text{ IU/ml}$ بر پاسخ‌های GADA در ۵۸۸ بیمار، این جمعیت به دو زیر گروه ۳۲ نفری LADA و ۵۵۶ نفری دیابت نوع ۲ (T_2DM) تقسیم شدند. توزیع مقادیر GADA در هیچ‌یک از دو گروه فوق نرمال نبود و چولگی (Skewness) مثبت داشت. توزیع مقادیر GADA در گروه LADA در نمودار ۲ آورده شده است. میانه و دامنه بین چارکی در گروه LADA به ترتیب 31 IU/ml و $70/4 - 23/4 \text{ IU/ml}$ بود. در این گروه سه نفر از افراد مقادیر GADA بسیار بالا (بیشتر از 1850 IU/ml) داشتند و عملاً هیچ موردی از GADA در دامنه $1850 - 103$ دیده نشد.

شیوع LADA در کل جمعیت مورد مطالعه - غیر از دیابت نوع ۱ - $5/44$ درصد ($3/7 - 7/3$ CI) بود. شیوع LADA در گروه‌های مختلف سنی جمعیت ۵۸۸ نفره متفاوت بود ($P=0/01$) اما از الگوی مشخص افزایشنده و کاهشنده با پیشرفت سن تبعیت نمی‌کرد ($P \text{ for } = 0/25$).

جدول ۱- ویژگی‌های تن سنجی، آزمایشگاهی و بالینی در ۵۸۸ بیمار دیابتی مورد بررسی

متغیر	کل بیماران (n=۵۸۸)	موارد جدید دیابت نوع ۲ (n=۵۵۶)	LADA [§] (n=۳۲)
سن (سال) *	۵۴/۲ ± ۱۱/۶	۵۴/۳ ± ۱۱/۸	۵۲/۶ ± ۸/۴
مرد (%) *	۴۲/۲	۴۲/۶	۳۴/۴
وزن (kg) *	۷۶/۳ ± ۱۲/۵	۷۶/۴ ± ۱۲/۴	۷۴/۶ ± ۱۳/۲
نمایه توده بدنی (kg/m ²) *	۲۹/۹ ± ۴/۵	۲۹/۹ ± ۴/۵	۲۹/۹ ± ۵/۱
نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵ kg/m ² (%) *	۱۱/۴	۱۱/۱	۱۶/۱
دور کمر (cm) *	۹۸/۵ ± ۱۰/۶	۹۸/۵ ± ۱۰/۵	۹۸/۵ ± ۱۱
سابقه خانوادگی دیابت (%) *	۳۵/۲	۳۵/۴	۳۱/۳
کاهش وزن قابل توجه (%) *	۱	۱/۱	۰
گواتر (%) *	۱۷/۳	۱۷/۶	۱۲/۵
قند خون ناشتا (mg/dl) *	۱۳۰ ± ۳۹	۱۳۱ ± ۳۹	۱۲۵ ± ۳۴
قند خون ۲ ساعته (mg/dl) *	۲۵۶ ± ۷۹	۲۵۸ ± ۸۰	۲۳۶ ± ۶۷
پر فشاری خون [†] (%) *	۴۹	۵۰/۱	۳۴/۴
فشار خون سیستولی (SBP) (mmHg) **	۱۳۳ ± ۲۲	۱۳۴ ± ۲۲	۱۲۵ ± ۱۷
SBP ≥ ۱۴۰ mmHg (%) **	۳۴	۳۴/۹	۱۵/۶
فشار خون دیاستولی (DBP) (mmHg) *	۸۲ ± ۱۲	۸۲ ± ۱۲	۸۰ ± ۱۱
DBP ≥ ۹۰ mmHg (%) *	۲۶	۲۶	۲۲
تری گلیسرید (mg/dl) *	۵/۴ ×/÷ ۱/۷	۵/۴ ×/÷ ۱/۷	۵/۳ ×/÷ ۱/۶
کلسترول تام (mg/dl) *	۲۲۹ ± ۵۰	۲۳۰ ± ۵۱	۲۱۲ ± ۳۶
کلسترول LDL (mg/dl) *	۱۴۲ ± ۴۰	۱۴۲ ± ۴۰	۱۳۲ ± ۳۳
کلسترول HDL (mg/dl) *	۴۰ ± ۱۱	۴۰ ± ۱۱	۳۹ ± ۱۱
روش تشخیص دیابت در تست تحمل گلوکز خوراکی (%) *			
فقط با FBS	۹/۲	۹/۲	۹/۴
فقط با 2hPG	۵۵/۶	۵۵	۶۵/۶
با FBS و 2hPG	۳۵/۲	۳۵/۸	۲۵

مقادیر ±، میانگین Mean ± SD می‌باشند به جز درصدها؛ تری گلیسرید براساس لگاریتم میانگین هندسی ×/÷ انحراف معیار لگاریتمی بیان شده است.

Latent Autoimmune Diabetes in Adults[§]

* مقایسه میان دو گروه موارد جدید دیابت نوع ۲ و LADA از نظر آماری معنادار نبود (P > ۰/۰۵).

** مقایسه میان دو گروه موارد جدید دیابت نوع ۲ و LADA از نظر آماری معنادار بود (P < ۰/۰۵).

† SBP ≥ ۱۴۰ mmHg یا DBP ≥ ۹۰ mmHg

جدول ۲- شیوع سندرم متابولیک بر حسب تعاریف مختلف در ۵۸۸ بیمار دیابتی مورد بررسی

متغیّر	کل بیماران n=۵۸۸	موارد جدید دیابت نوع ۲ n=۵۵۶	LADA n=۳۲
شیوع سندرم متابولیک (%)*			
با معیار IDF ^(۸)	۷۹/۵	۷۹/۳	۸۳/۹
با معیار WHO ^(۹)	۸۴/۱	۸۴/۳	۸۰/۶
با معیار ATP ^(۱۰)	۸۴/۳	۸۴/۴	۸۳/۹

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

IDF: International Diabetes Federation

WHO: World Health Organization

ATP: Adult Treatment Panel

* مقایسه میان دو گروه موارد جدید دیابت نوع ۲ و LADA از نظر آماری معنادار نبود ($P > 0.05$).

ساله در جمعیت شهری تهران (۷/۳-۳/۶) ۵/۴٪ بوده است. در این مطالعه هیچ یک از عوامل تن سنجی یا آزمایشگاهی ارتباطی با حضور GADA نداشتند و از موارد بالینی نیز تنها فشار خون سیستمی مرتبط با LADA بود.

تشخیص فرم کلاسیک دیابت نوع یک امری بدیهی است اما با در نظر داشتن امکان بروز این فرم خودایمن بیماری در سنین بالاتر، در سال‌های اخیر همواره این سؤال مطرح بوده است که میزان شیوع آن در بالغین چقدر است و آیا با استفاده از نحوه تظاهر و علائم بالینی و آزمایشگاهی اولیه، امکان حدس زدن اتیولوژی دیابت وجود دارد؟ در این مورد مطالعات مختلف در مناطق مختلف جهان نتیجه‌گیری‌های گوناگونی ارائه کرده‌اند [۲]. ما در این مطالعه، علاوه بر پاسخ به پرسش‌های فوق، توانستیم برای اولین بار به روش علمی حد نرمال بودن GADA را در جامعه ایرانی تعیین نماییم. پیش از این، هیچ مطالعه و بررسی جمعیت‌محوری در مورد GADA در افراد سالم یا دیابت بالغین ایران انجام نشده بود و تنها مورد موجود نیز در مورد بیمارهایی انجام شده بود که سالها از ابتلای آنها به دیابت می‌گذشت، کنترل دیابت آنها نامناسب بود و بیمارها وضع بالینی همگونی نداشتند [۱۱].

مطالعات متعددی که در سال‌های اخیر در مورد میزان فراوانی LADA در جمعیت‌های مختلف جهان انجام شده‌اند، به دلیل تفاوت‌های موجود در معیارهای مختلف ورود و حذف افراد، روش‌های مختلف آزمایشگاهی

سرانجام سعی در مورد پیگیری وضعیت بالینی افراد گروه LADA انجام شد. میانگین و دامنه زمان پیگیری این افراد از هنگام تشخیص دیابت آنها با OGTT تا زمان اتمام این مطالعه به ترتیب $45/8 \pm 31/6$ و ۹۷-۸/۵ ماه بود. از بین ۳۲ نفر مذکور، یک نفر برای درمان دیابت خود از انسولین استفاده می‌کرد، ۴ نفر از درمان با قرص استفاده می‌کردند، یک نفر به علت تصادف و پارگی طحال فوت شده بود (۶۳ ماه پس از تشخیص دیابت) و مابقی افراد از هیچ درمانی برای دیابت استفاده نمی‌کردند.

با بررسی اطلاعات مشخص شد که فردی که از انسولین استفاده می‌کرد، بالاترین سطح GADA را در میان تمام ۳۲ نفر گروه LADA داشت (1950 IU/ml) و حدود ۲ سال پس از تشخیص دیابت با OGTT، مجبور به استفاده از انسولین شده بود. دو نفر از کسانی که از قرص برای درمان دیابت خود استفاده می‌کردند نیز دارای مقادیر بسیار بالای تیتراژ GADA بودند، یعنی از نظر میزان تیتراژ در میان ۳۲ نفر گروه LADA، دوم و سوم بودند (1919 IU/ml و 1886). تیتراژ آنتی‌بادی در ۲ نفر دیگری که از قرص برای درمان دیابت خود استفاده می‌کردند، $31/3 \text{ IU/ml}$ و $25/7$ بود.

بحث

این مطالعه مقطعی جمعیت‌محور نشان داد که شیوع LADA در موارد دیابت مخفی جدید در افراد بیش از ۳۰

UKPDS نیز کنترل دیابت بیمارها بد بود. همانطور که در مطالعه ما دیده می شود، توزیع GADA در اغلب مطالعات ذکر شده غیر نرمال بوده است [۱]، ۱۴، ۱۲، ۱۵-۶؛ هر چند Tuomi بدون ذکر چگونگی توزیع این متغیر، برای تعیین حد ممیز از تعدیل متغیر میانگین استفاده کرده است [۱۶].

مطالعه ما در مورد تعیین گروه کنترل سالم بسیار موشکافانه است و علاوه بر تاکید بر طبیعی بودن پاسخ OGTT برای ورود به این گروه، هیچ یک از افراد سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت نیز نداشتند. ما در این مورد توانستیم عدم حضور آنتی بادی های تیرویدی مهم و شایع (Anti TPO، Anti Tg) را نیز اعمال نماییم و به این ترتیب با ورود افرادی با کمترین احتمال ابتلا به بیماری های خودایمن به گروه کنترل سالم، سعی در برآورد حداقل مقدار تیتراژ GADA در سالم ها داشته باشیم. به این ترتیب، حد ممیز - با اعمال هر صدکی از توزیع - کمترین مقدار خواهد شد و امکان تشخیص موارد مثبت واقعی LADA بیشتر خواهد بود. دامنه سنی در گروه کنترل مطالعه ما وسیع است، حال آنکه در برخی از مطالعات دیگر از گروه کنترلی در دامنه سنی اطفال استفاده شده است [۱۷] و تا آنجا که از مطالب منتشر شده پیدا است، شرط عدم خودایمی به تیروید یا سایر ارگان ها در هیچ مطالعه دیگری لحاظ نشده است. اینکه آیا تغییر گروه سنی در افراد سالم هر جامعه خاص بر مقدار عیار GADA تاثیر دارد یا خیر، باید بعدها معلوم گردد. در مورد اعمال صدک ممیز طبیعی از غیر طبیعی نظر قاطع و واحدی وجود ندارد. مطالعات ما، Furlanos و نیز ADOPT از صدک ۹۷ استفاده کرده اند اما چندین بررسی دیگر از صدک ۹۹ بهره برده اند [۱۵، ۱۲، ۱۷-۵].

اهمیت چگونگی انتخاب این حد جدایی انکارناپذیر است، به ویژه آنکه با توجه به چولگی (Skewness) مثبت منحنی توزیع GADA در اکثر جامعه های مورد بررسی، تغییر اندک صدک انتخابی به سمت مقادیر بیشتر، ممکن است تاثیر زیادی در قدر مطلق حد ممیز انتخاب شده بگذارد و موجب کاهش تعداد افراد GADA+ در بیمارها گردد (افزایش منفی کاذب). تا زمانی که بتوان به پرسش بدون پاسخ قطعی فعلی در مورد تعریف نرمال بودن پاسخ داد،

سنجش آنتی بادی علیه GAD، بکارگیری مقادیر مختلف به عنوان حد ممیز برای اطلاق غیر طبیعی بودن پاسخ آنتی بادی، عدم اجماع جهانی در مورد معیارهای تشخیص LADA و نیز اختلافات قومی و جغرافیایی، نتایج بسیار متفاوتی داشته اند [۲]. در مطالعه ADOPT، شیوع GADA در اروپا و آمریکای شمالی در دیابت بالغین ۴/۲٪ بود [۶] و Maioli نیز شیوع GADA در ناحیه ساردینیای ایتالیا را ۵/۱٪ گزارش کرد [۱۲]. هر دوی این مطالعه ها - مطابق با مطالعه ما - جمعیت محور بوده اند، دامنه سنی وسیعی داشته اند و با استفاده از OGTT، دیابتی های جدید را وارد مطالعه کرده اند؛ نتایج آنها نیز بسیار نزدیک به مطالعه ما بوده است. مطالعات جمعیت محور مشابه دیگری نیز در اروپا و آمریکا انجام شده است که طراحی شبیه به مطالعه ما داشته اند [۵، ۱۵-۱۳]. Soriguer-Escofet شیوع GADA در دیابتی های بالغ جنوب اسپانیا را ۳/۳٪ نشان داد [۱۴]، هر چند وی در مقایسه با مطالعه ما جمعیت جوانتری را انتخاب کرده بود و حد ممیز GADA را صدک ۹۹ نرمال ها قرار داده بود. Barinas- Mitchell با بررسی ویژگی های افراد بیش از ۶۵ ساله امریکائی شرکت کننده در کوهورت CHS، شیوع GADA را ۲/۲٪ در دیابتی های جدید (مشخص شده با OGTT) و ۵/۳٪ در دیابتی های شناخته شده قبلی نشان داد [۵]؛ اما وی نیز صدک ۹۹ را به عنوان حد ممیز بکار برد و روش سنجش GADA در آن مطالعه RIA بود. در مطالعات Hoorn در هلند [۱۳] و Rolandsson [۱۵] در سوئد موردی از وجود GADA در دیابتی های تشخیص داده شده با OGTT دیده نشد که خلاف یافته های مطالعه ما است اما باید دقت شود که آنها صدک ۹۹ را به عنوان ممیز انتخاب کرده بودند و نیز به ترتیب فقط ۱۱۱ و ۱۸ نفر بیمار جدید داشتند که قابل مقایسه با حدود ۶۰۰ بیمار مطالعه ما نیست؛ همچنین براساس یافته های منتشر شده مطالعه Hoorn، اگر صدک ۹۵ اعمال می شد، ۴/۵٪ موارد دارای GADA بودند.

اگرچه Tuomi در فنلاند [۱۶] و Turner در کوهورت UKPDS [۳]، وجود GADA را در حدود ۱۰٪ موارد دیابت بالغین گزارش کردند، اما مطالعه فنلاند بیمارهایی را شامل می شد که سابقه چند ساله ابتلا به دیابت داشتند و در

به نظر می‌رسد که با توجه به تعریف لزوم شمول ۹۵٪ افراد هر جامعه در گروه طبیعی، اطلاق صدک ۹۷ به عنوان حد ممیز، اقدام صحیحی باشد. ما در این مطالعه برای سنجش GADA از روش ELISA استفاده کرده‌ایم. با توجه به آنکه از هنگام مطرح شدن ارزش بررسی وجود GADA، مطالعات انجام شده با روش‌های آزمایشگاهی مختلفی انجام شده بودند و این امر تاثیر مستقیمی بر تفاوت‌های بسیار شیوع LADA در دیابت نوع ۲ داشت [۲]، در سطح جهانی تلاش شد تا ضمن بررسی اعتبار روش‌های مختلف آزمایشگاهی در این مورد، واحد یکسانی برای مقایسه بیان قدر مطلق حاصل از هر روش ایجاد گردد [۱۸، ۱۹]. ماحصل کارگاه‌های بین‌المللی این بوده است که روش RBA دقت و صحت بسیار خوبی جهت مطرح شدن به عنوان استاندارد طلایی سنجش GADA دارد [۲۰]، اما این روش گران است، از نظر انجام سخت است، معرف‌هایی بی‌ثبات دارد و از نظر زیست‌محیطی نامناسب است. ما با بکارگیری روش ELISA که در عمل، بکارگیری آن بسیار ساده‌تر و سریع‌تر از RBA است [۲۱]، توانستیم ضمن حفظ حساسیت و ویژگی به ترتیب در حد ۹۲٪ و ۹۹٪، حدود ۶۰۰ نمونه را از نظر GADA بررسی نماییم. می‌دانیم نوع روش آزمایشگاهی سنجش GADA و نیز تعیین حد ممیز قطعاً موجب تغییرات قابل توجه در تعیین شیوع LADA می‌گردد و این امر خود ممکن است موجب ترکیب‌های مختلفی از افراد در گروه‌های LADA و T₂DM گردد و لذا بررسی و مقایسه آنها با هم چندان راحت و منطقی نباشد. پرسشی که قابل طرح است این است که آیا با در نظر داشتن این امر چقدر می‌توان به نتایج مطالعه ما تکیه کرد؟ پاسخ آن است که همانطور که قبلاً ذکر شد، اساساً تعریف نرمال بودن قابل بحث است و نیز باید در نظر داشت که در تعیین نرمال بودن بسیاری از پارامترها که مکرراً در کارهای بالینی یا تحقیقاتی از آنها استفاده می‌نماییم (مثل Anti TPO Ab، Anti Tg Ab، TSH) نیز چنین موردی قابل طرح است و اصولاً این موارد ریز و ظریف، جزو خطاهای احتمالی پزشکی و غیر قابل اجتناب است.

بررسی ما بیانگر یکسان بودن دو گروه LADA و T₂DM از نظر سن، جنس، BMI و دور کمر می‌باشد که این امر کاملاً مطابق با مطالعات دیگری است که با OGTT موارد دیابت جدید را بررسی کرده‌اند [۵، ۶]؛ اگرچه مطالعه [۳] UKPDS و برخی مطالعات دیگر [۱۶، ۱۷ و ۲۲] حاکی از وجود تفاوت سنی بین گروه LADA و T₂DM بوده‌اند. با در نظر داشتن این که نمی‌توان زمان دقیق شروع روند دیابت نوع ۲ را فقط با تکیه بر شرح حال یا سنجش قند خون ناشتا معلوم کرد، تکیه بر یافته‌های حاصل از مطالعه بیماران دیابتی جدید نوع ۲، به نظر منطقی‌تر می‌رسد. البته با توجه به $P=0/09$ در مطالعه ما، جای بررسی تعداد نمونه‌های بیشتر در این مورد وجود دارد. در مطالعه ما سابقه خانوادگی دیابت در حضور یا عدم GADA متفاوت نبود که مطابق با نتایج مطالعات درمانگاه محور Furlanos [۱] و بیمارستان محور Kim [۲۲] و در تضاد با نتایج حاصل از بررسی بیمارانی درمانگاهی با سابقه چندساله دیابت توسط Castleden در انگلستان [۱۷] می‌باشد. هیچ مطالعه جامعه محوری در این مورد وجود ندارد و فقط Furlanos [۱] این سابقه را در مورد دیابت نوع ۱ یا ۲ جداگانه مطرح کرده است. مقدار قند خون ناشتا و دو ساعته در گروه LADA و T₂DM این مطالعه یکسان بود. هیچ مطالعه جمعیت محوری در مورد قند دو ساعته وجود ندارد اما در مورد قند ناشتا، نتایج ADOPT و Tuomi مطابق نتایج ما است [۶، ۱۶]. در کوهورت CHS قند ناشتا در گروه LADA بیشتر از T₂DM بود [۵] اما آن جامعه مسن‌تر از جامعه مطالعه ما بود و نیز در مقایسه گروه‌های GADA+ و GADA-، بیمارهای تازه تشخیص داده شده با OGTT همراه با بیمارهای قدیمی به صورت کلی بررسی شده‌اند. فقط سه مطالعه مقدار HbA_{1c} را در LADA و T₂DM مقایسه کرده‌اند [۴، ۶، ۱۶] که هیچ یک تفاوت معناداری نیافته‌اند؛ متأسفانه در مطالعه ما این امر انجام نشده است. شیوع پرفشاری خون در گروه LADA و T₂DM در مطالعه ما متفاوت نبود که مطابق با مطالعه ADOPT یعنی تنها گزارش دیگری است که چنین مقایسه‌ای را در زیرگروه‌هایی کاملاً مثل ما انجام داده است [۶]. برخلاف ADOPT و مطابق با یافته‌های Tuomi [۱۶]

و کوهورت CHS [۵]، مقدار مطلق فشار سیستولی خون بیماران LADA در مطالعه ما کمتر از گروه T₂DM بود. در مطالعه ما مثل کوهورت CHS [۵]، مقدار چربی‌های خون دو گروه یکسان بود، هرچند کلسترول تام تمایلی بدون اثبات آماری به فرونی در گروه T₂DM داشت. برخلاف یافته‌های ما، ADOPT و Tuomi نشان دادند که پروفایل چربی‌های خون در حضور GADA بهتر از بیماران T₂DM است [۶، ۱۶]. ADOPT طراحی دقیق و تعداد موارد LADA قابل توجهی دارد اما ماهیت چند مرکزی آن و انجام در ۱۷ کشور مختلف از ۲ قاره جهان، می‌تواند عامل اختلاف یافته‌های حاصل از جامعه واحد ما با آن مطالعه باشد. در مطالعه ADOPT بر خلاف مطالعه ما، شیوع سندرم متابولیک با تعریف ATP_{III} در گروه GADA+ کمتر بود [۶]. تفاوت در الگوی چربی‌های خون - همانگونه که در بالا توضیح داده شد - می‌تواند عامل اساسی این اختلاف باشد. عامل قابل طرح دیگر، عدم تعریف استاندارد دور کمر در ناحیه جغرافیایی کشور ما می‌باشد؛ هر چند با توجه به همپوشانی بسیار زیاد مقادیر دور کمر بیماران LADA و T₂DM در مطالعه ما، بسیار بعید به نظر می‌رسد که با اطلاق هر حد ممیزی از دور کمر، نتیجه متفاوتی به دست آید. ما بر خلاف Fourlanos نتوانستیم مدلی برای پیش‌بینی احتمال مثبت شدن GADA در دیابت بالغین ارائه دهیم [۱]. در آن مطالعه مدت ابتلا به دیابت و میزان کنترل قند خون گزارش نشده است و فقط تفاوت معنادار سن و BMI در دو گروه ارائه شده است که تطابقی با مطالعه ما ندارد. از سوی دیگر وی اطلاعات مربوط به سابقه خانوادگی بیماری‌های خودایمن را در مدل وارد کرده است که متأسفانه ما چنین امکانی را نداشته‌ایم. مطالعه ما جزء معدود مطالعات جمعیت محوری است که با انجام OGTT در چندین هزار نفر، حدود ۶۰۰ مورد دیابت جدید را در مرحله کاملاً ابتدایی مشخص کرده است. در این مطالعه سنجش GADA در گروه کنترل به صورت دقیق انجام شده است و فاکتورهای متعدد بالینی و آزمایشگاهی در گروه بیماران مقایسه شده اند. مطالعه ما محدودیت‌هایی داشته است. ما تنها ۳۲ مورد LADA یافتیم. در صورت انجام مطالعه در تعداد بیشتری

از افراد ممکن بود برخی از مقایسه‌های آماری ما معنادار شوند و حتی شاید مدلی نیز برای پیش‌بینی وضعیت GADA قابل ارائه می‌بود. ما در این مطالعه، با وجود تاکید بر نشان دادن عوامل مختلف سندرم متابولیک، نتوانستیم شاخص اصلی مقاومت به انسولین، یعنی HOMA-IR را در گروه‌های مورد مطالعه مقایسه نماییم؛ هم چنین به دلیل نداشتن پاسخ Anti-TPO همه افراد، امکان مقایسه خودایمنی تیروئید را - که یکی از شایع‌ترین موارد خودایمنی در سیستم غدد درون ریز است - در زیر مجموعه LADA نیافتیم. اگرچه پیگیری وضعیت فعلی بیماران جزو اهداف اصلی این مطالعه نبوده است، اما ما در حدود ۴ سال بیماران LADA را پیگیری کردیم. این زمان برای نشان دادن تفاوت‌های احتمالی آنتی در سیر بیماری آنها و نحوه درمان، ناکافی است. در این مطالعه، امکان تکرار برخی از پاسخ‌های GADA را که اختلاف زیادی با سایر جواب‌ها داشت نداشتیم؛ البته پیگیری نه چندان کامل ما و نشان دادن آنکه بیمارانی با بالاترین تیتراژ آنتی بادی ظاهراً سیر سریعتری در مقایسه با سایرین داشته‌اند، تا حدی تایید بر صحت پاسخ‌ها می‌باشد. در نهایت در ۵/۴٪ از بالغین دیابتی جدید جامعه ما در مراحل کاملاً اولیه، روند خود ایمنی در جریان است و با توجه به یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی اولیه، امکان غربالگری آنها وجود ندارد. به نظر می‌رسد که سنجش GADA در تمام چنین بیمارانی اقدامی منطقی باشد تا افرادی که احتمال سیر سریع‌تر به سمت نارسایی پانکراس دارند، زودتر شناسایی گردند.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی به شماره قرارداد ۱۹۵ مصوب پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد و هزینه‌های آن از سوی مرکز مذکور پرداخت گردید. نویسندگان مقاله مراتب تشکر خود را از سرکار خانم دکتر مریم السادات سلامی برای همکاری در پیش نویس طرح و سرکار خانم پادیاب برای همکاری در تحلیل داده‌ها و نیز سرکار خانم بهدادفر برای سنجش آنتی بادی علیه GAD₆₅ اعلام می‌دارند.

مآخذ

1. Furlanos S, Perry C, Stein M, Stankovich J, Harrison L, Colman P. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care* 2006; 29:970-5.
2. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001; 24:1460-7.
3. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in Type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288-93.
4. Monge L, Brunot G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, et al. A clinically oriented approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med* 2004; 21: 456-9.
5. Barinas-Mitchell E, Kuller LH, Pietropaolo S, Zhang Y, Henderson T, Pietropaolo M. The prevalence of the 65-Kilodalton Isoform of Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies by Glucose Tolerance Status in Elderly Patients from the Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2871- 7.
6. Zinman B, Kahn SE, Haffner SM, O'Neill MC, Heise MA, Freed MI. Phenotypic characteristics of GAD antibody-positive recently diagnosed patients with type 2 diabetes in North America and Europe. *Diabetes* 2004; 53:3193-3200.
7. Azizi F, Rahmani M, Emami H, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): Rationale and Design. *CVD Prevention* 2000; 3:50-3.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
10. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
۱۱. کیهانی مهین دخت، فیروز رای محسن، قرانلر جمیله، نخجوانی منوچهر. میزان اتو آنتی بادی ضد گلو تامیک اسید در بیماران دیابتی نوع ۲ و وابستگان
درجه اول آنها. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران
۱۳۸۲؛ سال ۱۰ (شماره ۳۷): ۷۷۱-۷۸۲.
12. Maioli M, Alejandro E, Tonolo G, Gilliam LK, Bekris L, Hampe CS, et al. Study Group for the Genetics of Diabetes in Sardinia: Epitope-restricted 65-kilodalton glutamic acid decarboxylase autoantibodies among new-onset Sardinian type 2 diabetes patients define phenotypes of autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5675-82.
13. Ruige JB, Batstra MR, Aanstoot HJ, Bouter LM, Bruining GJ, de Neeling JND, et al. Low prevalence of antibodies to GAD65 in a 50- to 74-year-old general Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1108-10.
14. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, de Adana SR, Catala M, Merelo MJ, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56: 213-220.
15. Rolandsson O, Hagg E, Hampe C, Sullivan Jr. EP, Nilsson M, Jansson G, et al. Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index. *Diabetologia* 1999; 42: 555-9.
16. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48:150-7.
17. Castleden HA, Shields B, Bingley PJ, Williams AJK, Sampson M, Walker M, et al. GAD antibodies in probands and their relatives in a cohort clinically selected for Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 834-8.
18. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52:1128-36.
19. Mire-Sluis AR, Gaines Das R, Lernmark A. The World Health Organization International Collaborative Study for islet cell antibodies. *Diabetologia* 2000; 43:1282-92.
20. Grubin CE, Daniels T, Toivola B, Landin-Olsson M, Hagopian WA, Li L, et al. A novel radioligand binding assay to determine diagnostic accuracy of isoform-specific glutamic acid decarboxylase antibodies in childhood IDDM. *Diabetologia* 1994; 37:344-50.
21. Villalba A, Valdez SN, Iacono RF, Poskus E. Development of 2 alternative enzyme-linked immunosorbent assays for routine screening of glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Clin Chim Acta* 2007; 376(1-2): 82-7. Epub 2006 Jul 22.

22. Kim C, Nam J, Nam J, Park J, Kang E, Ahn C, et al. Clinical and biochemical characteristics of nonobese type 2 diabetic patients with glutamic acid decarboxylase antibody in Korea. *Metabolism* 2006; 55: 1107-12.