فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی در بیماران دیابتی وابسته به انسولین در اراک

دکتر قاسم مسیبی[1]*، احسان اله غزنوی راد[2]، دکترعلی فانی[3]، دکتر سید محمد مؤذنی[4]

۱- استادیار ایمونولوژی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
۲- مربی، کارشناس ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
۳- استادیار گروه داخلی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
۴- دانشیار ایمونولوژی، گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

تاریخ دریافت۸٤/٦/۱۳، تاریخ پذیرش۸٤/۸/٤

چکیده

مقدمه: دیابت وابسته به انسولین یا دیابت نوع۱ جزء بیماری‌های خود ایمن می‌باشد. فاکتورهای ژنتیکی از جمله برخی از ژن‌های کد کننده آنتی ژن های لکوسیتی در استعداد ابتلا به آن دخالت دارند. البته ارتباط بین دیابت و نوع آنتی‌ژن‌های لکوسیتی، به جمعیت (نژاد) مورد مطالعه بستگی دارد. هدف از این مطالعه تعیین آنتی ژن‌های لکوسیتی است که در استعداد ابتلا به دیابت وابسته به انسولین در جمعیت این منطقه جغرافیایی(اراک) نقش دارند.

روش کار:در این مطالعه توصیفی که در آن از روش نمونه‌گیری آسان استفاده شده است، فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی کلاس I وII در سال ۱۳۸۲ در۳۱ بیمار مبتلا به دیابت وابسته به انسولین (مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان ولیعصر اراک) و ۵۷ فرد سالم با زمینه نژادی و جغرافیایی مشابه، با روش میکرولیمفوسیتوتوکسیسیتی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی A2 (p<۰/۰۴)، A3 (p<۰/۰۵)، B21 (p<۰/۰۵)، DR3 (p<۰/۰۱) وDQ2(p<۰/۰۱) در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر است. در مقابل فراوانی آنتی ژن‌های DR2 (p<۰/۰۴)، DR7(p<۰/۰۵) و B53 (p<۰/۰۵) در گروه کنترل بیشتر از بیماران دیابتی بود.

نتیجه گیری: بین بروز آنتی ژن های لکوسیتی A2 ، A3 ، B21 ، DR3 و DQ2 و استعداد ابتلا به دیابت به طور مستقل ارتباط مثبت وجود دارد و خطر نسبی ابتلا به دیابت در افراد واجد این آنتی ژن‌ها بالا است. آنتی ژن‌های DR2، DR7 و B53 ممکن است در جلوگیری از ابتلا به دیابت وابسته به انسولین در جامعه مورد مطالعه دخالت داشته باشند.

واژگان کلیدی: دیابت وابسته به انسولین، آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی

* **نویسنده مسئول:** اراک، سردشت، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی
تلفن: ۰۸٦۱-٤۱۷۳۵۰۲

Email: ghasemmosayebi@arakmu.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

مقدمه

دیابت وابسته به انسولین یک اختلال متابولیک است که به دلیل تخریب سلول‌های بتای تولید کننده انسولین ایجاد می‌گردد(۱). مکانیسم‌های متعددی از قبیل لیز سلول‌های بتا با واسطه سلول‌های T سیتوتوکسیک، تولید سیتوکاین‌های موضعی و تولید اتوآنتی بادی های ضد سلول های بتا، در ایجاد بیماری نقش دارند(۲، ۳). علت ایجاد بیماری مشخص نیست اما فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در مستعد کردن افراد به بیماری دخالت دارند(۶-۴).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که در ایجاد دیابت وابسته به انسولین برخی از ژن ها از جمله ژن‌های کد کننده آنتی ژن‌های لکوسیتی(HLA [1]) نقش دارند(۷، ۸). نتایج مطالعه‌ای نشان می‌دهد که ۹۵ درصد از بیماران قفقازی مبتلا به دیابت، واجد ژن HLA-DR3 یا DR4 و یا هر دو ژن هستند در حالی که تنها ۴۰ درصد افراد نرمال دارای این ژن ها می‌باشند(۹). هم‌چنین در جمعیت قفقازی دارای HLA-B8، خطر ابتلا به دیابت بالا است. در اروپای شمالی و انگلستان رابطه معنی‌داری بین بروز دیابت و HLA-B15 وجود دارد در حالی که در اروپای جنوبی چنین ارتباطی با HLA-B18 به اثبات رسیده است(۱۰).در برخی از جوامع نیز بین بروز بیماری و ژن‌های DQ (DQ2, DQ3, DQ8) و DR (DR3, DR4) ارتباط مثبت وجود دارد(۱۲-۱۰).

به هر حال مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط بین استعداد ابتلا به دیابت و نوع ژن‌های HLA در جوامع و نژادهای مختلف، متفاوت است. در کشور ما اطلاعات دقیقی در خصوص فراوانی ژن‌های HLA چه در جمعیت نرمال و چه ارتباط آن با بیماری‌ها به خصوص بیماری‌های خودایمن وجود ندارد. از طرفی اخیراً مشخص گردیده که بین سن شروع و حمله بیماری و حتی شدت بیماری با HLA ارتباط وجود دارد(۱۳، ۱۴). در افرادی که واجد آلل‌های C*0702 و B*3906 می باشند سن شروع زودتر و سیر بیماری سریع‌تر است(۱۴).

هدف این مطالعه تعیین فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی در بیماران اراکی مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و این که چه ژن یا ژن‌های در افزایش خطر نسبی ابتلا به بیماری دخالت دارند، می‌باشد. بررسی فراوانی بروز ژن‌های HLA در جامعه و بیماران می‌تواند در تعیین خطر نسبی ابتلا جامعه به بیماری خاص به منظور بر نامه ریزی‌های دقیق تر درمانی و پزشکی جغرافیایی موثر باشد.

روش کار

در این مطالعه توصیفی، که در آن از روش نمونه گیری آسان استفاده شده است، از تمامی ۳۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع-۱ (۱۴ مرد و ۱۷ زن، میانگین سنی۵±۱۵سال) مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان ولیعصر اراک و ۵۷ فرد سالم(۳۰ مرد و ۲۷ زن، میانگین سنی۱۵±۴۰سال) با زمینه نژادی و جغرافیایی مشابه، نمونه خون محیطی گرفته شد. تشخیص بیماری بر اساس معیار های سازمان بهداشت جهانی و نظر متخصص صورت گرفت(۱۵).

جهت تعیین آنتی ژن های HLA از روش استاندارد میکرولیمفوسیتو توکسیسیتی[2] استفاده شد(۱۶). اختصاراً ، با استفاده از محیط گرادیان فایکول (بیوتست[3] - آلمان) سلول های تک هسته ای از ۵ میلی لیتر خون محیطی جدا گردید. یک میکرولیتر از آنتی سرم های ضد آنتی ژن‌های HLA کلاس I و II به طور

1- Human leukocyte antigen.

2 - Microlymphocytotoxicity.

3 - Biotest.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

مجزا به هر حفره از میکروپلیت ترازاکی اضافه شد. به هر حفره از پلیت های حاوی آنتی سرم های ضد HLA کلاس I حدود دو تا سه هزار از سلول های تک هسته ای جدا شده در حجم یک میکرولیتر اضافه گردید. جهت تعیین HLA کلاس II ، از لنفوسیت B جدا شده توسط ستون نایلون وول[1] استفاده شد. پلیت ها به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه و سپس ۵ میکرولیتر کمپلمان خرگوش به هر حفره اضافه شد. پس از نیم ساعت انکوباسیون مجدد، ۲ میکرولیتر رنگ ائوزین ۲ درصد به هر حفره اضافه گردید و درصد لیز سلولی پس از فیکس با فرمالین با استفاده از میکروسکوپ معکوس (زایس[2]-آلمان) مورد مطالعه قرار گرفت.

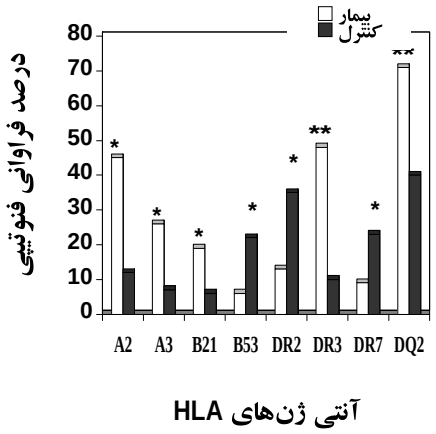
جهت آنالیز آماری و تعیین اختلاف بین بروز آنتی ژن‌های HLA در بیماران و افراد سالم از آزمون کای- اسکوئر استفاده گردید. خطر نسبی ابتلا به بیماری نیز محاسبه شد (به این صورت که خطر نسبی ابتلا برابر است با تعداد بیماران واجد مارکر در تعداد افراد سالم فاقد مارکر، تقسیم بر تعداد بیماران فاقد مارکر در تعداد افراد سالم واجد مارکر). $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

بیماران با آگاهی کامل وارد مطالعه شدند و کلیه نکات مربوط به اخلاق پژوهش مورد توجه قرار گرفت.

نتایج

درصد فراوانی آنتی ژن های لکوسیتی کلاس I و II در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و افراد سالم به ترتیب در جداول ۱ و ۲ ذکر شده است. نتایج نشان می‌دهد که خطر نسبی ابتلا به بیماری در افراد دارای آنتی ژن‌های DR3 حدود ۸ برابر، A2 شش برابر، DR3، A3، B21 و DQ2 حدود ۴ برابر بیشتر از افرادی است که فاقد این آنتی ژن‌ها هستند. در میان آنتی ژن‌های لکوسیتی کلاس I ، فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی A2 ($p<۰/۰۴$)، A3 ($p<۰/۰۵$) و B21 ($p<۰/۰۵$) در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر است. از طرفی فراوانی B53 به طور معنی داری در افراد سالم بیشتر از بیماران بود($p<۰/۰۵$) (جدول۱، نمودار۱).

افزایش معنی‌داری در فراوانی آنتی ژن‌های DR3 ($p<۰/۰۱$) وDQ2($p<۰/۰۱$) در بیماران مبتلا به دیابت نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. هم‌چنین فراوانی آنتی ژن‌های DR2 ($p<۰/۰۴$) و DR7 ($p<۰/۰۵$) در گروه کنترل بیشتر از بیماران دیابتی بود (جدول۲، نمودار۱).



نمودار۱. مقایسه درصد فراوانی فنوتیپی آنتی ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و افراد نرمال در اراک
($p<۰/۰۵$:* و $p<۰/۰۱$:**)

1 - Nylon wool.
2 - Ziess.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

جدول۱. درصد فراوانی آنتی ژن‌های HLA کلاس I در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و افراد سالم در اراک

HLA	درصد فراوانی در بیماران	درصد فراوانی در گروه کنترل	خطر نسبی	p
A1	۱۶	۲۷	۰/۵۳	–
A2	۴۵	۱۲	۵/۸۸	<۰/۰۴
A3	۲۶	۷	۴/۶	<۰/۰۵
A9	۱۶	۱۳	۱/۳۷	–
A11	۱۰	۱۴	۰/۶۵	–
A23	۱۳	۱۸	۰/۶۹	–
A24	۱۳	۱۶	۰/۷۹	–
A25	۰	۴	-	-
A28	۲۰	۲۴	۰/۷۳	–
A29	۱۶	۹	۲	–
A30	۷	۱۰	۰/۵۸	–
B5	۲۳	۳۰	۰/۶۸	–
B35	۱۰	۱۲	۰/۷۶	–
B53	۶	۲۲	۰/۲۳	<۰/۰۵
B7	۱۰	۸	۱/۱۱	–
B27	۱۳	۸	۱/۵۴	–
B8	۱۰	۹	۱/۱۱	–
B12	۱۰	۱۰	۰/۹۴	–
B44	۱۶	۱۹	۰/۸	–
B45	۳	۲	۱/۸۶	–
B14	۳	۶	۰/۶	–
B15	۷	۸	۰/۷۱	–
B38	۱۰	۶	۱/۹۲	–
B17	۶	۶	۱/۲۴	–
B18	۱۰	۱۶	۰/۶	–
B21	۱۹	۶	۴/۳۲	<۰/۰۵
B22	۱۰	۵	۱/۹۲	–
BW4	۷۷	۷۱	۱/۴۵	–
BW6	۹۳	۸۹	۱/۱	–
CW1	۱۶	۱۲	۱/۳۷	–
CW2	۹	۵	۱/۹	–
CW3	۱۳	۱۵	۰/۹	–
CW4	۳۲	۲۸	۱/۲	–
CW5	۳۸	۳۰	۱/۱۱	–

جدول۲. درصد فراوانی آنتی ژن های HLA کلاس II در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین و افراد سالم در اراک

HLA	درصد فراوانی در بیماران	درصد فراوانی در گروه کنترل	خطر نسبی	p
DR1	۱۳	۱۶	۰/۷۹	–
DR2	۱۳	۳۵	۰/۲۷	<۰/۰۴
DR3	۴۸	۱۰	۷/۹۶	<۰/۰۱
DR4	۱۹	۶	۴/۳۲	–
DR5	۳	۶	۰/۶	–
DR13	۹	۱۲	۰/۷۶	–
DR14	۱۹	۱۳	۱/۷۱	–
DR9	۳	۵	۰/۶	–
DR11	۲۵	۱۷	۱/۶۳	–
DR12	۹	۵	۱/۹۲	–
DR15	۱۶	۱۰	۱/۶۳	–
DR7	۹	۲۳	۰/۳۶	<۰/۰۵
DR52	۷۷	۷۸	۱/۰۱	–
DR53	۶۴	۶۱	۱/۱۴	–
DQ1	۱۹	۲۳	۰/۸۱	–
DQ2	۷۱	۴۰	۳/۶۱	<۰/۰۱
DQ3	۲۵	۲۰	۱/۴۵	–

بحث

استعداد ابتلا به اکثر بیماری‌های خود ایمنی با ژن های خاصی به ویژه ژن‌های کد کننده آنتی ژن های لکوسیتی ارتباط دارد(۱۷). با توجه به پلی مرفیسم بالای این ژن ها، تعیین این که چه ژن‌هایی به طور مستقیم در فرآیند بیماری دخالت دارند، کار مشکلی است. از طرفی در بروز یک بیماری ممکن است چند ژن کد کننده HLA دخالت داشته باشد یا این که به همراه برخی ژن های HLA ، ژن های مستعد کننده دیگری نقش داشته باشند(۱۸).

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که بین بروز بیماری دیابت وابسته به انسولین و HLA ارتباط وجود

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

دارد(۱۲-۱۰). هم‌چنین این نکته قابل توجه است که استعداد ابتلا به بیماری و ارتباط آن با نوع HLA، به نژاد مورد مطالعه بستگی دارد.

در این مطالعه که به تعیین فراوانی آنتی ژن‌های HLA در بیماران دیابتی وابسته به انسولین در قسمتی از ایران (اراک) پرداخته شده مشخص گردید که فراوانی آنتی ژن‌های لکوسیتی کلاسI شامل A3،A2 و B21 در بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. این نتایج نشان می‌دهد که این ژن‌ها در مستعد کردن فرد به بیماری نقش دارند. بررسی‌های انجام شده توسط محققین نشان می‌دهد که بین آنتی ژن های A2 ، A20 ، A24 ، B8 ، B15 و B22 با استعداد ابتلا به دیابت در جوامع مختلف ارتباط مثبت وجود دارد(۱۰، ۱۴، ۱۹). در اروپای شمالی و انگلستان رابطه معنی‌داری بین بروز دیابت و HLA-B15 وجود دارد در حالی که در اروپای جنوبی چنین ارتباطی با HLA-B18 به اثبات رسیده است(۱۰).

اخیراً نیز در مطالعه ای نشان داده شد که افراد واجد آنتی ژن های B18 ، B39 ، B44 ، C3 ، C8 و یا C16 مستعد ابتلا به دیابت هستند(۱۴). علت اصلی تفاوت در نتایج به دست آمده در مطالعات مختلف به دلیل تفاوت در جامعه مورد مطالعه می‌باشد.

در خصوص نقش آنتی ژن‌های لکوسیتی کلاس II مطالعات وسیع‌تری انجام شده است. با بررسی آلل‌های HLA در بیماران آرژانتینی مبتلا به دیابت نشان داده شد که فراوانی DQ2 و DQ8 در بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است(۲۰). در مطالعه دیگر نشان داده شده که افراد واجد آلل DQ-DR3مستعد ابتلا به دیابت نوع ۱(دیابت وابسته به انسولین) هستند(۲۱). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که فراوانی DQ2 در بیماران دیابتی به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه کنترل است و ممکن است این ژن نقش موثری در مستعد کردن افراد به دیابت ایفا نماید.

بررسی‌ها نشان می‌دهد که خطر ابتلا به دیابت در افرادی که واجد DR3 یا DR4 و یا هر دو ژن هستند نسبتاً بالا است(۲۲). در مطالعه‌ای که اخیراً بر روی بیماران ژاپنی صورت گرفته است نشان داده شده که فراوانی DR4 در بیماران بیشتر از گروه کنترل است. در حالی که فراوانی آنتی ژن‌های DR1 ، DR2 ، DR5 و DR8 در بیماران کمتر از گروه شاهد می‌باشد(۲۳). نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که فراوانی آنتی ژن DR3 در بیماران به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد و خطر نسبی ابتلا به دیابت در افرادی که DR3 مثبت هستند هشت برابر بیشتر از افراد DR3 منفی است. این نتایج با نتایج به دست آمده از بیماران دیابتی برزیلی، کره‌ای، یهودی‌های مهاجر اتیوپی و بلژیکی مطابقت دارد(۲۸-۲۴). در هر حال نتایج ما نشان داد که فراوانی آنتی ژن‌های DR2 و DR7 در افراد نرمال بیشتر از بیماران است و این احتمال مطرح است که این ژن‌ها در جلوگیری از دیابت نقش داشته باشند. در ژاپن نیز فراوانی DR2 در افراد نرمال بیشتر گزارش شده است(۲۳).

نتیجه گیری

بین بروز آنتی ژن های لکوسیتی A2 ، A3 ، B21 ، DR3 و DQ2 و استعداد ابتلا به دیابت به طور مستقل ارتباط مثبت وجود دارد و خطر نسبی ابتلا به دیابت در افراد واجد این آنتی ژن‌ها بالا است. آنتی ژن‌های DR2 ، DR7 و B53 ممکن است در جلوگیری از ابتلا به دیابت وابسته به انسولین در جامعه مورد مطالعه دخالت داشته باشند. البته فاکتور نژادی نقش موثری را در استعداد ابتلا به بیماری ایفا می‌کند و تفاوت برخی از

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

نتایج به دست آمده در این مطالعه با سایر مطالعات ممکن است به دلیل تفاوت نژادی باشد. پیشنهاد می‌شود چنین مطالعاتی در قسمت‌های مختلف کشور بر روی این بیماری و سایر بیماری‌های خود ایمنی صورت گیرد تا اطلاعات دقیقی در خصوص خطر ابتلا به هر بیماری در جامعه بدست آید.

منابع

1.Olefsky JM. Diabetes mellitus. In: Wyngaarden JB, Smith LH, editors. Cecil textbook of medicine. 17 th ed. Philadelphia: W.B Saunders;1985. p.1320-1341.

2. Vahasalo P, Knip M, Karjalainen J, Yuomilehto WE, Lounamaa R, Akerblom HK. Islet cell specific autoantibodies in children with insulin-dependent diabetes mellitus and their siblings at clinical manifestation of the disease. Eur J Endocrinol 1996;135: 689-695.

3. Roep BO. T- cell responses to autoantigens in IDDM. Diabetes1997; 45: 1148-1156.

4. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. Ann Med 2005;37(1):67-72.

5. Feathers AS, Charron-Prochownik D, Siminerio LM, Manthei ER, Dorman JS. Genetics and type 1 diabetes: online resources for patients.Diabetes Educ 2004; 30(6):972-9.

6. Couper JJ. Enviromental triggers of type 1 diabetes. J Paediatric Child Health 2001; 37: 218-220.

7. Thomson G. HLA disease association: models for the study of complex human genetic disorders. Crit Rev Clin Lab Sci1995; 32: 183-219.

8. Bain SC, Rowe BR, Barnett AH, Todd JA. Parental origin of diabetes-associated HLA system in sibling pairs with type 1 diabetes. Diabetes1994; 43: 1318-1325.

9. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to type 1 diabetes: analysis of the HLA-DR association. Diabetology 1983; 24: 224-30.

10. Ronningen KS, Keiding N, Green A. Correlations between the incidence of childhood- onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes. Diabetologia 2001; 44 (supple 3): B51-9.

11. Shawkatova I, Fazekasova H, Michalkova D, Martinka E. Association of type 1 diabetes mellitus with HLA alleles. Bratisl Lek. Listy 2000; 101: 624-625.

12. Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of type 1 diabetes in Asian. Diabetes metab Res Rev 2001; 17: 2-11.

13. Petrone A, Galgani A, Spoletini M, Alemanno I, Di Cola S, Bassotti G, et al. Residual insulin secretion at diagnosis of type 1 diabetes is independently associated with both, age of onset and HLA genotype. Diabetes Metab Res Rev 2005 ;21(3):271-5.

14.Valdes AM, Erlich HA, Noble JA. Human leukocyte antigen class I B and C loci contribute to Type 1 Diabetes (T1D) susceptibility and age at T1D onset. Hum Immunol 2005; 66(3):301-13.

15. WHO study group. Diabetes Mellitus : Definition, diagnosis and classification. World Health Org 1985; p.9-20.

16. Terasaki PI, Bernoco D, Parks MS, et al. Microdroplet testing for HLA-A, B, C and DR antigens. Am J Clin Pathol 1978; 69:103-107.

17. Mizuki P, Inoko H. Human leukocyte antigen and related disease. Nippon Naika J 1995; 84: 2091-2103.

18. Nikitina-Zake L, Ghaderi M, Park Y, Babu S, Eisenbarth G, Sanjeevi CB. MICA gene polymorphism in HBDI multiplex families. Ann N Y Acad Sci 2004;1037:150-6.

19. Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T, Naruse T, Nose Y, Inoko H. Human leukocyte antigen-A24 and DQA1*0301 in Japanese IDDM: independent contribution susceptibility to the disease and additive contributions to acceleration of beta-cell destruction. J Clin Endocrinol Metab 1999;84: 3721-3725.

20. Caputo M, Cerrone GE, Lopez AP, Gonzalez C, Mazza C, Cedola N, et al.HLA DQB1 genotyping in latent autoimmune diabetes of adults (LADA)] Medicina (B Aires) 2005;65(3):235-40.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

21. Ide A, Babu SR, Robles DT, Wang T, Erlich HA, Bugawan TL, et al. "Extended" A1, B8, DR3 haplotype shows remarkable linkage disequilibrium but is similar to nonextended haplotypes in terms of diabetes risk. Diabetes 2005;54(6):1879-83.

22. Nikitina-Zake L, Rajalingham R, Rumba I, Sanjeevi CB. Killer cell immunoglobulin -like receptor genes in Latvian patients with type 1 diabetes mellitus and healthy controls.Ann N Y Acad Sci 2004;1037:161-9.

23. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 2005; 48(2):294-300.

24. Zung A, Elizur M, Weintrob N, Bistritzer T, Hanukoglu A, Zadik Z, et al.Type 1 diabetes in Jewish Ethiopian immigrants in Israel: HLA class II immunogenetics and contribution of new environment. Hum Immunol. 2004; 65(12): 1463-8.

25. Yu J, Shin CH, Yang SW, Park MH, Eisenbarth GS. Analysis of children with type 1 diabetes in Korea: high prevalence of specific anti-islet autoantibodies, immunogenetic similarities to Western populations with "unique" haplotypes, and lack of discrimination by aspartic acid at position 57 of DQB. Clin Immunol 2004;113(3):318-25.

26. Greene CN, Cordovado SK, Mueller PW. Polymorphism scan for differences between transmitted and nontransmitted DRB1*030101 alleles outside of exon 2 for type 1 diabetes: the frequency of polymorphisms is similar. Hum Immunol 2004 ; 65(7):737-44.

27. Fernandes AP, Foss MC, Ramos SB, Donadi EA. Overexpression of HLA class I molecules on T cells among type 1 diabetes Brazilian patients. Mol Immunol 2004; 41 (10): 1047-50.

28. Park YS, She JX, Noble JA, Erlic HA, Eisenbarth GS. Transracial evidence for the influence of the homologous HLA DR-DQ haplotypes on transmission of HLA- DR4 haplotypes to diabetes children. Tissue Antigens 2001; 57: 185-191.

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 7:55 +0330 on Saturday March 17th 2018

Frequency of human leukocyte antigens (HLA) class-I and II in Arakian patients with insulin dependent diabetes mellitus.

Mosayebi G[6], Ghaznavi Rad E[7] , Fani A[8], Moazzeni SA[9]

Abstract

Introduction: Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) or type 1 diabetes is created by autoimmune destruction of insulin-producing beta cells of the pancreas in genetically susceptible individuals. The relationship between human leukocyte antigens (HLA) associated factors and susceptibility to IDDM disease, was reported by several investigators. Association with different HLA types depends also on the studied populations. The aim of the present study was to determine HLA antigens which represent a high susceptibility to develop the IDDM disease in this area.

Materials and Methods: In this study, the prevalence of HLA class-I and II antigens has been determined in 31 Arakian patients with IDDM and 57 normal healthy controls with similar ethnic background and from the same geographical area. The typing of HLA antigens was carried out using standard microlymphocytotoxicity method.

Results: A significantly higher frequency of HLA-A2, A3, B21, DR3 and DQ2 were found in IDDM cases compared to the controls. In contrast, HLA-DR2, DR7 and B53 were represented at a somewhat higher frequency in controls compared to the IDDM patients.

Conclusion: These results indicate that HLA-A2, A3, B21, DR3 and DQ2 antigens contribute to susceptibility to IDDM independently and HLA-DR2, DR7 and B53 antigens maybe associated with prevention of IDDM in Arakian patients.

Key words: Insulin dependent diabetes mellitus, human leukocyte antigens

6 -Assistant professor of immunology, Department of microbiology and immunology, Arak university of medical sciences.
7 - Instructor, MSc. in medical microbiology, Department of microbiology and immunology, Arak university of medical sciences.
8 - Assistant professor, Department of internal medicine, Arak university of medical sciences.
9 - Associate professor of immunology, Department of immunology, Tarbiat modarres university.