الأجسام المُضادة الذاتيّة المُرتبطة بداء السُكري من النوع الأول عند الأطفال

وجدان بلهيبة

وجدان بلهيبة[1]، أحمد عزيز بوصفيحة[2]، فريدة جنان[3].

1. مختبرالبحث في المناعة السريرية والالتهاب والأرجية LICIA – كلية الطب والصيدلة الدار البيضاء،المغرب
2. وحدة المناعة السريرية، قسم الأمراض الخمجية عند الطفل، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد، الدارالبيضاء، المغرب
3. وحدة أمراض الغدد والسكري عند الأطفال، المركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد،المغرب

ملخص:

يعد داء السكري من النوع الأول عند الأطفال أحد أنواع أمراض المناعة الذاتية، والذي ينتج عن تدمير خلايا الجزيرات البنكرياسية بواسطة عملية التدمير الذاتي. تسبق الأعراض السريرية مرحلة ما قبل السكري، التي يمكن من خلالها الكشف عن العديد من الأجسام المضادة الذاتية في أمصال المرضى،و منأهمها: الأجسام المضادة الذاتية للخلايا الجزيرية (ICA)، الأجسام المضادة الذاتية لحامض الكلوتاميك ناقص الكاربوكسيل (GADA)، الأجسام المضادة الذاتية لهرمون الأنسولين(IAA)، الأجسام المضادة الذاتية لبروتين التايروسين فوسفاتاز2 (Anti-IA2)، مضاد للناقلات الزنك8 (Anti-ZnT8).

الكلمات الدلالية: السكري من النوع الأول، جهاز المناعة،الأجسام المضادة الذاتية، خلايا بيتا.

مقدمة

يعداليوم مرض السكري مشكلة صحية عامة كبرى، وفقًا للدراسات التي أجرتها منظمة الصحة العالمية، و منذ سنة 1990 تضاعف تعدد حالات مرض السكري أربعة أضعاف، وتتوقع هاته الأخيرة أنه بحلول سنة 2030، سيكون مرض السكري هو السبب الرئيسي الأول للوفاة في العالم [1].

أفاد الإتحاد الدولي للسكري (International Diabetes Federation) في تقريره الأخير لعام 2017، أن هناك أكثر من 425 مليون مريض سكري في العالم، بالإضافة إلى زيادة تقدر ب 48٪ مع حلول عام 2045، والمتوقع أن ينتقل عددهم إلى 632 مليون حالة في العالم[2].

يعتبر داء السكري من النوع الأول أحد أمراض المناعة الذاتية، والذي يتسم بالتدمير الإنتقائي لخلايا بيتا المنتجة للأنسولين على مستوى جزيرات لانجراهانس، ما ينتج عنه فقدان 80-90٪ من هاته الخلايا.

يرجع سبب تدمير الخلايا β بشكل رئيسي إلى تسلل الخلايا اللمفاوية T السامة (T cells CD8) للجزيرات وبالتالي إلى الأجسام المضادة الذاتية للبنكرياس. تبدأ عملية التدمير عدة سنوات قبل ظهور الأعراض السريرية الأولى لمرض السكري (من 5 إلى 10 سنوات أو أكثر) [3].

مرحلة قبل ظهور مرض السكري صامتة سريريًا، لكنها نشيطة بيولوجيًا، حيث أنه يتم خلالها إنتاج العديد من الأجسام المضادة الذاتية ضد عدة مستضدات خلايا β، عند ظهور الأعراض السريرية مع عدم وجود العلامات مناعية، يصنف مرض السكري كنوع 1 ب[4].

1. الأجسام المضادة الذاتية المرتبطة بداء السكري من النوع الأول

مثل كل أمراض المناعة الذاتية، يعتبر مرض السكري من النوع الأول مرضًا متعدد العوامل، الطبيعة الدقيقة لهذه الأخيرة كالقابلية الوراثية والعوامل البيئية المسببة للمرض لاتزال محوراً للنقاش.

يوما بعد يوم، يتزايد اكتشاف عدد الأجسام المضادة الذاتية المساهمة في عملية التدمير

جدول 1: الأجسام المضادة الذاتيةالمرتبطة بداء السكري من النوع الأول معمستضداتها الذاتية[10]	
الأجسام المضادة الذاتية	مستضدات الذاتية
الأجسام المضادة الذاتية للخلايا الجزيرية (ICA)	السيتوبلازم في جزيرات لانجراهانس
الأجسام المضادة الذاتيّةلحمض الكلوتاميك ناقص الكاربوكسيل(Anti- GAD)	حمض الكلوتاميك ناقص الكاربوكسيل ٦٥
اختبار الأجسام المضادة الذاتيّة لهرمون الإنسولين(IAA)	الإنسولين
الأجسام المضادة الذاتية لبروتين التايروزين فوسفاتاز- ٢(Anti- IA2)	أجزاء بيبتيدية من ٤٠/٣٧ كيلو دالتون
الأجسام المضادة الذاتية للناقلات الزنك8 (Anti- ZnT8)	ناقلات الزنك ٨

المناعاتي الذاتي لمرض السكري من النوع الأول، مما يمكننا من فهم فيزيولوجيته، وترتيب الأحداث الطبيعية المترتبة عن ظهوره. أكدت مجموعة من الدراسات على انتشار العديد من الأجسام المضادة الذاتية في مصل المرضى المصابين بالنوع الأول من داء السكري، وبصورة خاصة في المراحل الأولى للمرض أي قبل ظهور الأعراض السريرية، يستمر انتشار هاته المضادات الذاتية في المصل لعدة سنوات بعد ظهور أعراض المرض ومن أهمها:

- **الأجسام المضادة الذاتية للخلايا الجزيرية Islet cell autoantibodies ICAs**
- **الأجسام المضادة الذاتية لحامض الكلوتاميك ناقص الكاربوكسيل GADA Anti-Glutamic Decarboxylase**
- **الأجسام المضادة الذاتية لبروتين التايروسين فوسفاتاز Anti-Tyrosine 2-Phosphatase Anti-IA2)**
- **الأجسام المضادة الذاتية لهرمون الأنسولين (Insulin-autoantiboies IAAs**
- **مضاد للناقلات الزنك 8 Anti- (Transporter 8 Zinc (Anti-ZnT8**

اكتُشِفت العديد من الطرق المناعية لتحديد نسبة انتشار الأجسام المضادة الذاتية لخلايا β البنكرياسية في مصل المرضى أو ما يعرف بالعلامات المناعية، حيث استخدمت هاته العلامات بشكل ناجح في تمييز داء السكري من النوع الأول عن داء السكري من النوع الثاني، وخاصة لدى الأطفال والمراهقين. نتيجة لانتشار هاته المضادات الذاتية في مصل مرضى داء السكري من النوع الأول يمكن استخدامها في توقع، منع أو تقليل الأعراض السريرية بالإضافة إلى الحد من المضاعفات الناتجة عن الإصابة بهذا النوع من داء السكري[5].

تتميز مرحلة التدمير المناعاتي بإفراز العديد من الأجسام المضادة الذاتية ضد عدة مستضدات ذاتية (الجدول1)، يوجد واحد على الأقل من هذه الأجسام المضادة الذاتية في 95٪ من الأفراد المصابين بداء السكري من النوع الأول بعد اكتشاف ارتفاع السكر في الدم[6].

إن وجود المرحلة قبل السريرية، والتي تتميز بإمكانية البحث عن الأجسام المضادة الذاتية المرتبطة بمرض السكري، تتيح لنا فرصة تحديد الأفراد المعرضين للإصابة بالمرض، حيث أن هذه الأجسام المضادة الذاتية تمكث طويلا في الأمصال قبل ظهور مرض السكري من النوع1، أثناء تشخيصه، وحتى بعدالتشخيص.

يمكن تقدير احتمال الإصابة بالنوع الأول منمرضا لسكري من خلال فحص تاريخ العائلات المصابة بهذا المرض، وجنسهم، وكذلك سن ظهور المرض لديهم[7].

أثبتت الدراسات أنه يمكننا اكتشاف مدى فقدان الخلايا β البنكرياسية بشكل دقيق لدى أقارب الدرجة الأولى والثانية لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع 1 من خلال وجود الأجسام المضادة لهاته الخلايا في المصل[8].

يرتبط التعبير عن هذه الأجسام المضادة بسن المصابين، حيث أن مضادات IAA و-Anti ZnT8 يتم الكشف عنها بشكل متكرر لدى الأطفال دون سن 10، في حين ترتبط Anti-GAD و Anti-IA-2 بسن يفوق 10 سنوات [9].

2. دراسة ميدانية حول الكشف عن الأجسام المضادة الذاتية المرتبطة بداء السكري من النوع الأول

يتضمن موضوع هذه الدراسة الكشف عن أنواع الأجسام المضادة الذاتية لحمض الكلوتاميك ناقص الكاربوكسيل (Anti-GAD) و الأجسام المضادة الذاتية لبروتين التايروزين فوسفاتاز- 2 (Anti- IA2) ,عند سلسلة متكونة من 78 طفل بغرض تشخيص مرض السكري من النوع 1 في وحدة أمراض الغدد والسكري للمركز الاستشفائي الجامعي ابن رشد.

أجرى الكشف عن وجود الأجسام المضادة الذاتية باستخدام تقنية ELISA، وفق تعليمات شركة EUROIMMUN.

النتائج

تضم هاته الدراسة 74٪ من المرضى الذين تم تشخيصهم حديثا بمرض السكري من النوع الأول و 26٪ من المرضى مؤكد تشخيصهم لسنوات عديدة، 52٪ من الفتيات و48٪ من الفتيان.

متوسط العمر للمرضى الذين شملتهم الدراسة هو 7 ± 4 سنوات تتراوح من سنة إلى 16 سنة. العمر الوسيط للتشخيص هو 7 ± 4.50، مع مدة تشخيص مرض السكري تتراوح بين بضعة

أيام إلى 8 سنوات.

تظهر نتائجنا أن 69٪ من المرضى لديهم تاريخ عائلي لمرض السكري، منهم 19.5٪ لديهم أب مصاب بالسكري من النوع الأول.

تتعدد أسباب استشفاء المرضى المصابون بداءالسكري من النوع الأول، بحيث أن نسبة الحمض الكيتوني Ketoacidosis هي 46٪، والنسبة المئوية للكيتوزيه Ketosis هي 30٪ للمرضى الذين تم تشخيصهم حديثا، 4٪ نقص نسبة الكليكوز في الدم Hypoglycemia وعدم التوازن Imbalance بنسبة 19٪.

نسبة النتائج الإيجابية للأجسام المضادة لـ Anti-IA2 و Anti-GAD هي كالتالي 77٪ و63٪، و52.5٪ من المرضى إيجابية لكل من الأجسام المضادة الذاتية (Anti-GADو-Anti IA2) و 12.82٪ فقط من المرضى سلبية لكل منهما.

مناقشة

مضاد جسم Anti-IA2 مرتبط بالنمط الوراثي DR4 و HLA من الفئة II على مستوى الحليلات الأكثر ارتباطا بظهور المرض (DRB1 * 0401 DQA1 * 0301 DQB1 * 0302 و* DRB1 0402 DQA1 * 0301 DQB1 * 0302), توضح هذه الدراسة أن 77٪ من مرضانا لديهم Anti-IA2 إيجابي، ربما ذلك راجع إلى الاستعداد الوراثي العالي للسكان المغاربة [11].

تعد المناعة الذاتية الخلطية ضد جزيرات لانجراهانس البنكرياسة، أكثر شيوعًا عند النساء المصابات بداء السكري مقارنة بالذكور [12]، خاصة من حيث انتشار الأجسام المضادة ضدAnti-GAD و.Anti-IA2.

تتوافق نتائجنا مع البيانات المنشورة، حيث أنه 71٪ من الفتيات إيجابيات للجسمين المضادين مقابل 54٪ من الذكور.

المراجع

1. OMS | Faits et chiffres sur le diabète -infographies [Internet]. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/infographic/fr/
2. IDF_Diabetes_Atlas_8e_FR_final.pdf, n.d.
3. Monnier L., Colette C., Chapitre 4 - Découverte d'un diabète detype1, Diabétologie : 55 Démarches Cliniques En Pratique Médicale Courante, Paris, 2017, 45–47
4. Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Seth A., Donaghue K.C., Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents: Definition, epidemiology, and classification of diabetes, Pediatr. Diabetes, 2014, 15, 4–17
5. Durand G., Beaudeux J.-L., Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives, 2 e édition revue et augemntée, Médecine Sciences Publications, Lavoisier, 2011 : 226227-
6. Kikkas I., Mallone R., Larger E., Volland H., Morel N., A Rapid Lateral Flow Immunoassay for the Detection of Tyrosine Phosphatase-Like Protein IA-2 Autoantibodies in Human Serum, PLoS ONE, 2014, 9, e103088
7. Diane W., Céline H., Beth M., Danièle P., Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, Can J Diabetes, 2013, 37, s531-s541
8. Bouhours-Nouet N., Coutant R., Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant, EMC - Pédiatrie, 2005, 2, 220–242
9. Howson J.M.M., Stevens H., Smyth D.J., Walker N.M., Chandler K.A., Bingley P.J., et al., Evidence That HLA Class I and II Associations With Type 1 Diabetes, Autoantibodies to GAD and Autoantibodies to IA-2, Are Distinct, Diabetes, 2011, 60, 2635–2644
10. BK, Chae S, Kim KM, et al. Identification of novel autoantibodies in type 1 diabetic patients using a high-density protein microarray. Diabètes. 2014, 63 : 302232-
11. Leete, P., Nguyen, V., Marks, K., Nor, N.M., et al., 2014. Blood and islet phenotypes indicate immunological heterogeneity in type 1 diabetes. Diabetes 63, 3835–3845.
12. Bilbao, J.R., Rica, I., Vazquez, J.A., Busturia, M.A., Castano, L., 2000. Influence of sex and age at onset on autoantibodies against insulin, GAD65 and IA2 in recent onset type 1 diabetic patients. Horm Res 54, 181–185.