

نشانگرهای زیستی (بیومارکر) برای بیماری دیابت در آزمایشگاه

مشاهده شده بالینی (Subclinical) بوده و برای مانیتور کردن بالینی بیماری و قبل از آن به کار می روند. امروزه از نشانگرهای زیستی برای تشخیص و درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می شود، مثلا PSA (آنتی ژن مخصوص پروستات) که برای تشخیص و بررسی خوش خیمی و بدخیمی غده پروستات مورد سنجش و ارزیابی قرار می گیرد (۲). عوامل بیوشیمیایی و عوامل مولکولی می توانند به صورت نشانگر زیستی، در تشخیص بیماری دیابت هم مورد استفاده قرار گیرد که هر یک از این عوامل در ادامه توضیح داده می شوند.

اندازه گیری قند خون در افراد به عنوان ساده و مهم ترین نشانگر زیستی، دارای اهمیت فراوانی در تشخیص دیابت است. محدوده طبیعی قند یا همان گلوکز خون در افراد بالغ بین ۷۰ تا ۱۱۰ میلی گرم در دسی لیتر است. اگر فردی دارای محدوده گلوکز خون ناشتا ۷۰ تا ۹۹ باشد آن فرد نرمال بوده و اگر گلوکز خون آن ۱۰۰ تا ۱۲۵ باشد آن فرد مستعد ابتلا به دیابت یا پیش دیابتی است و در آخر اگر قند خون ناشتا فرد ≥ 126 باشد آن فرد مبتلا به دیابت است. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) آزمونی است که در آن برای تشخیص دیابت در فرد غیر ناشتا به کار می رود. در این آزمون ۷۵ گرم گلوکز را به صورت نوشیدنی به فرد می دهند و پس از دو ساعت گلوکز خون را اندازه می گیرند، اگر سطح گلوکز خون فرد ≤ 140 میلی گرم بر دسی لیتر بود فرد نرمال، اگر سطح آن بین ۱۴۰ تا ۲۰۰ بود فرد پیش دیابتی است و در آخر اگر سطح گلوکز آن ≥ 200 بود فرد مبتلا به دیابت است. این آزمون در زنان باردار برای غربالگری دیابت حاملگی

بیماری دیابت یکی از انواع بیماری های متابولیکی پیچیده بوده که در جوامع بشری شیوع زیادی دارد. از این بیماری به عنوان مادر بیماری ها یاد می شود و در طب سنتی و نیز پزشکی نوین به آن توجه زیادی شده است. بیماری دیابت در صورت عدم پیگیری و درمان، به اندام های مختلفی از بدن از جمله قلب، کلیه ها، چشم ها و غیره آسیب های جبران ناپذیری را می تواند وارد کند. در آزمایشگاه های تشخیص طبی با سنجش قند خون ناشتا می توان به سادگی بی به وجود دیابت، برده و غربالگری را انجام داد. علاوه بر سنجش قند خون (به عنوان ساده ترین نشانگر زیستی) فاکتورهای دیگری را نیز می توان مورد بررسی قرار داد و از آن ها به عنوان تشخیص و پیگیری بیماری دیابت استفاده کرد.

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ماه آوریل ۲۰۱۶، در حدود ۴۲۲ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا هستند، یعنی از هر ۱۱ نفر در جهان یک نفر دیابت دارد (۱). به طور ساده، دیابت را می توان به سه نوع اصلی تقسیم کرد:

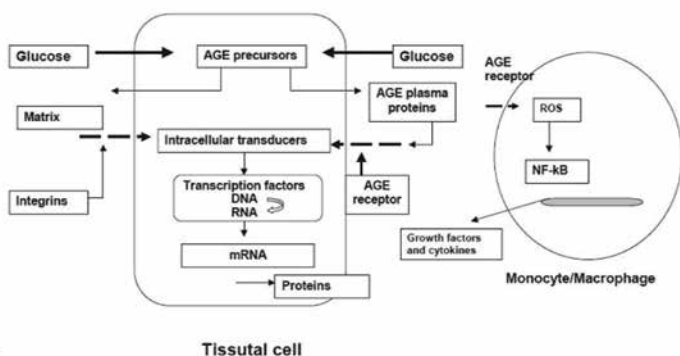
- ◆ دیابت نوع یک، که در آن بدن به اندازه کافی انسولین تولید نمی کند.

- ◆ دیابت نوع دو، بدن انسولین تولید کرده ولی از آن به خوبی نمی تواند استفاده نماید. این نوع از دیابت بیشتر در افراد چاق دیده می شود و به دیابت مقاوم به انسولین نیز معروف است.

- ◆ دیابت حاملگی، که به طور موقت در زنان باردار ایجاد می شود.

به طور قراردادی، نشانگرهای زیستی را به صورت مولکول های زیستی تعریف می کنند که هم در حالت بیماری و هم در حالت سلامتی وجود داشته و بیان می شود. آن ها به سادگی در مایعات بدن (خون و ادرار) قابل دسترس بوده و خارج از مسیر سببی یک بیماری قرار دارند. این نشانگرها قادر به تشخیص بیماری قبل از علائم

شامل کربوهیدرات‌هایی مانند گلوکز و لیپیدهایی مانند اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه است.



شکل ۱) مکانیسم درون سلولی تولید AGE

نشانگرهای زیستی، نشانگرهایی است که علاوه بر وجود در داخل مایعات بدن مانند خون و ادرار، در بافت‌ها هم یافت می‌شود. در بعضی از شرایط در دیابت مهم‌ترین محل بیماری در بافت‌ها وجود دارند (به خصوص رگ‌های خونی) نه در خون و ادرار. برای یافتن نشانگرهای زیستی ما تمایل داریم که آن‌ها را در خون و یا ادرار بسنجیم، ولی تکنولوژی‌های جدید توانایی ما را به سمت اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی در بافت‌ها سوق می‌دهد. این نشانگرهای زیستی مولکولی نبوده ولی به طور طبیعی عملکرد نسبی دارند. دو مثال بر پایه نشانگرهای زیستی در زمینه دیابت شامل: ۱) عملکرد غیر عادی عروقی، که منجر به آسیب عروق می‌شود و ۲) سنجش خود فلئورسانسی (Autofluorescence) پروتئین‌های بافت پیوندی پوست. در هر دو مورد استرس کربونیل ممکن است نقش داشته باشد، در مورد اول به وسیله ایجاد عملکرد غیر عادی اندوتلیال و در مورد دوم به عنوان یک نشانه بلند مدت آسیب گلیکواکسیداتیو کل بدن. در بیماران دیابتی خاصیت ارتجاعی و کشسانی سرخرگ‌های کوچک کاهش می‌یابد که با آنالیز امواج فرستاده شده به درون رگ‌ها قابل بررسی است. سنجش سفتی و سختی سرخرگی به عنوان یک نشانگر زیستی، به طور غیر تهاجمی در افراد بالغ مبتلا به دیابت نوع ۲ و در افراد دارای فشار خون و کلسترول بالا انجام گرفت (۲). گلیک‌شدن کلاژن پوست و تجمع AGEs شدیداً مربوط به عوارض دراز مدت دیابت است. یک شیوه

نیز انجام می‌شود، ولی در اینجا زنان باید ناشتا بوده و در سه مرحله از آن‌ها خون‌گیری می‌شود. ابتدا قبل از مصرف گلوکز خوراکی و سپس دو بار هر یک ساعت یک‌بار پس از صرف گلوکز خوراکی (۳ و ۲).

عامل یا فاکتور دیگری که به‌عنوان نشانگر زیستی در تشخیص و به خصوص پیگیری درمان در دیابت مورد سنجش و ارزیابی قرار می‌گیرد HbA_{1c} است. در افراد نرمال به طور طبیعی درصد کمی از هموگلوبین خون گلیکوزیله می‌شود. انجمن دیابت آمریکا در سال ۲۰۱۰ میلادی HbA_{1c} بیشتر یا برابر با ۶/۵ درصد را معیاری برای تشخیص دیابت در نظر گرفت. میزان ۵/۷ تا ۶/۴ درصد هم برای افراد پیش‌دیابتی در نظر گرفته می‌شود (۲). رابطه خطی بین HbA_{1c} و تخمین میانگین گلوکز (eAG) وجود دارد این عامل میانگین گلوکز را در ارتباط با HbA_{1c} بیان می‌نماید و با فرمول زیر بیان می‌شود:

$$eAG \text{ (mg/dL)} = 28.7 \times HbA_{1c} - 46.7$$

نشانگرهای زیستی دیگری هم افزون بر موردهای یاد شده در بالا وجود دارد که به آن‌ها نشانگرهای زیستی متابولیکی در دیابت می‌گویند. این‌ها شامل: گلیک‌شدن، اکسیداسیون و استرس کربونیل است. گلیک‌شدن فرآیندی مشابه گلیکوزیله‌شدن است با این تفاوت که گلیک‌شدن غیر آنزیمی است، یعنی فرآیندی است که در تشکیل آن آنزیم دخالت ندارد. گلیک‌شدن و ایجاد محصولات پیشرفته نهایی حاصل از گلیک‌شدن (AGEs) توسط Maillard در سال ۱۹۱۲ معرفی شد. اتصال AGEs به گیرنده‌های سلولی مسیره‌های مولکولی را فعال می‌نماید که در آسیب شناسی مشکلات عروقی در دیابت مورد توجه قرار می‌گیرد (۲). شکل ۱ مکانیسم درون سلولی تولید AGE را نشان می‌دهد (۴).

سنجش سطوح سرمی گیرنده‌های محلول محصولات AGE (RAGE) به صورت نشانگرهای زیستی، که بیماری عرق کرونری را در افراد دیابتی نوع ۲ پیش‌بینی می‌کند، می‌تواند مفید باشد. استرس کربونیل در حدود بیست سال پیش معرفی شد که شامل ترکیبی از استرس‌های گلیکواکسیداتیو و لیپواکسیداتیو است. این استرس‌ها با افزایش سن و دیابت بر روی مولکول‌های زیستی تاثیر می‌گذارد. بنابراین استرس کربونیل اثر خود را با عمل اکسیداسیون رادیکال آزاد بر روی سوبستراهای زیستی اعمال می‌کند. این سوبستراها

ارزیابی می شود. گرچه هزینه بر بودن این نشانگرهای زیستی در آزمایشگاه برای تشخیص، از کاربرد آنها کاسته است. گفتنی است که نخستین بار میکرو RNA های در جریان خون برای شناسایی و تشخیص سرطان سلول های خونی به کار گرفته شدند.

از جمله فاکتورهایی که می شود از آن به عنوان نشانگر زیستی در تشخیص دیابت نوع ۲ استفاده کرد آدیپوسایتوکاین ها است که از بافت چربی ترشح شده و بر روی پانکراس اثر می گذارند و بعضی از این ها در ایجاد مقاومت به انسولین نیز نقش دارند مانند لپتین. همانند میکرو RNA ها سنجش آدیپوسایتوکاین ها هم مقرون به صرفه نبوده و تنها در پژوهش های تحقیقاتی مورد استفاده قرار می گیرد.

همان طور که در آغاز این مقاله گفته شد، دیابت درمان نشده چه نوع ۱ و چه نوع ۲ آن می تواند عوارض جبران ناپذیری را در اندام های بدن بگذارد، یکی از مهم ترین آسیب هایی که دیابت کنترل نشده دارد آسیب بر کلیه ها است که باعث نفروپاتی می شود. تا اینجا نشانگرهای زیستی ذکر شده به طور تقریباً مستقیم در تشخیص دیابت به کار می رفتند ولی نشانگرهایی هم وجود دارد که در مورد عوارض دیابت مانند نفروپاتی مورد استفاده قرار می گیرد و افزایش سطح سرمی آنها دلیل بر آسیب وارده جدی بر کلیه ها می باشد. این نشانگرهای زیستی مختص نفروپاتی دیابتی شامل آلبومین، سیستاتین C، آدیپونکتین، ترانسفرین، نفرین، هاپتوگلوبین، اورومدولین و غیره می باشند (۷).

نتیجه گیری

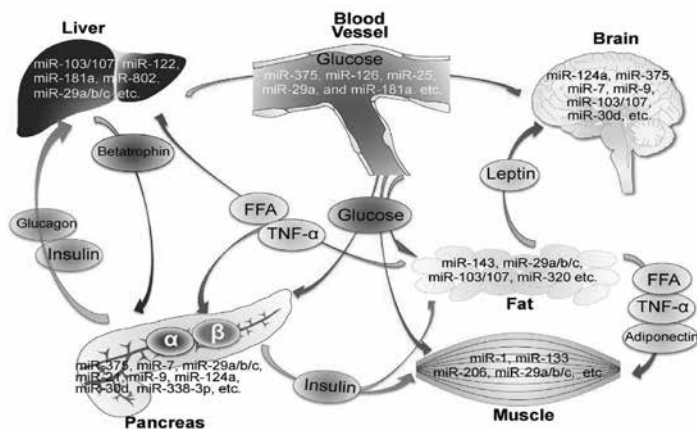
از این مقاله به طور خلاصه می توان این طور نتیجه گرفت که برای تشخیص و پیگیری درمان دیابت می توان از عواملی کمک گرفت که در تشخیص این بیماری متابولیکی پیچیده نقش به سزایی دارند. این عوامل که به عنوان نشانگرهای زیستی از آنها یاد می شود مولکول های زیستی از جنس کربوهیدرات، پروتئین و اسید ریبونوکلئیک هستند و بررسی و سنجش آنها برای کمک به بهبود بیماران می تواند مفید واقع شود.

منابع

- 1) www.who.int/diabetes/global-report.
- 2) Timothy J. Lyons, and Arpita Basu. Biomarkers in diabetes: hemoglobin A1C, vascular and tissue markers. Translational research 2012; 159(4):303-12.
- 3) Susanne M. Cabera, Yi-Guang Chen, William A. Hagopian, Martin J. Hessner. Blood-based signatures in type 1 diabetes. Diabetologia 2016; 59(3):414-25.

غیر تهاجمی که اخیراً توصیف شده است ارزیابی و سنجش AGEs بافت شامل خود فلونورسانسی پوست است. این شیوه بر پایه ویژگی های فلونورسانسی مخصوص AGEs بوده و هم در پوست و هم در عدسی های چشم به کار گرفته می شود.

علاوه بر نشانگرهای زیستی نامبرده شده در بالا اخیراً نشانگرهای مولکولی یافت شده است که در پیش بینی دیابت نقش دارند این نشانگرها از جنس اسید ریبونوکلئیک بوده و میکرو RNA نام دارند، miRNAs یا همان میکرو RNA ها مولکول های تنظیمی غیر کد کننده کوچکی است که در حدود ۲۲ نوکلئوتید طول داشته و بیان ژن را در سطح پس از رونویسی بوسیله اتصال به ناحیه ترجمه نشده ۳' (UTRs) RNA های پیک هدفشان (mRNA) تغییر می دهد. بیش از ۲۰۰۰ ژن میکرو RNA در ژنوم انسان گزارش شده است که در بدن از بافت های مختلفی تولید و ترشح می شود، به عنوان مثال میکرو RNA های ۷، ۹ و ۳۷۵ از غده پانکراس ترشح شده و در هوموستاز انسولین نقش دارد و یا میکرو RNA های ۱۴۳ و ۳۲۰ از بافت چربی ترشح می شود. شکل ۲ تعدادی از بافت هایی را نشان می دهد که در تولید میکرو RNA ها نقش دارند (۵).



شکل ۲) بعضی از بافت های تولید کننده میکرو RNA

بررسی ها نشان داده است که miR-۱۲۶ نشانگر زیستی نهفته برای پیش بینی زود هنگام دیابت نوع ۲ در افراد مستعد است (۶). بیشتر میکرو RNA های وابسته با دیابت در جریان خون وجود داشته و قابل شناسایی است که با تکنیک qRT-PCR بیان آنها در سرم یا پلاسما خون