

الگوی سایتوکینی T کمکی و آنتی‌بادی‌های وابسته در زنان مبتلا به دیابت حاملگی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۷/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۱۷

چکیده

زها اطاعتی^۱، راضیه معظمی گودرزی^۲
فرشته کلهری^۳، سید علیرضا سبحانی^۴
مهرداد صولتی^۵، آذین علوی^۱
سعید حسینی تشنیزی^۶
نادره نادری^{۷،۸*}

۱- گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۲- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.
۳- گروه طب فیزیکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۴- گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی
۵- گروه داخلی، دانشکده پزشکی
۶- دانشکده پیراپزشکی
۷- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی
۸- مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

* نویسنده مسئول: بندرعباس، ابتدای بلوار امام حسین،
ابتدای شهرک نبوت، پردیس دانشکده پزشکی، کدپستی:
۷۹۱۹۶۹۳۱۱۶ تلفن: ۰۷۶۱-۶۶۶۸۴۲۷
E-mail: naderi@Hums.ac.ir

زمینه و هدف: دیابت شیرین شامل گروهی از اختلالات متابولیک شایع از جمله دیابت حاملگی Gestational Diabetes Mellitus (GDM) است که وجه اشتراک آن‌ها در فنوتیپ هیپرگلیسمی می‌باشد. در سال‌های اخیر جهت یافتن اتیولوژی دیابت حاملگی مطالعات جدیدی انجام شده است که فعالیت مزمن سیستم ایمنی در مقابله با عفونت‌ها (و نه خودایمنی) را از مهم‌ترین عوامل تغییر متابولیسم بدن و عامل ایجاد دیابت حاملگی می‌دانند. این مطالعه با هدف یافتن پاسخ به تعدادی از مجهولات موجود در ارتباط سیستم ایمنی و دیابت حاملگی به مقایسه سطوح سایتوکین‌های زیرگروه‌های Th1/Th2 (T helper1/T helper2) و آنتی‌بادی‌های مربوط به هر زیرگروه در افراد مبتلا به دیابت حاملگی Gestational Diabetes Mellitus (GDM) و زنان باردار سالم پرداخته است. **روش بررسی:** این مطالعه، مطالعه‌ای مقطعی بود که بر روی ۹۰ زن در محدوده سنی باروری در دو گروه مورد شامل ۴۵ زن مبتلا به دیابت حاملگی و گروه شاهد شامل ۴۵ زن باردار سالم انجام شد. فاکتورهای ایمونولوژیک شامل اینترفرون گاما $IFN\gamma$ ، اینترلوکین ده IL-10، اینترلوکین دوازده IL-12، فاکتور رشد TGF β و آنتی‌بادی‌های IgE، IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 اندازه‌گیری و داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته‌ها:** در میان ۹۰ زن مورد مطالعه میانگین سنی بیماران ۳۲/۵ و بارداران سالم ۲۷/۹ به دست آمد. سطوح سایتوکین‌های سرمی وابسته به زیرگروه‌های Th1 (IL-10)، IL-12، TGF β ، $IFN\gamma$ و آنتی‌بادی‌های مربوطه (IgG4، IgG3، IgG2، IgG1، IgE) بین گروه شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P>0/05$). **نتیجه‌گیری:** تغییر بالانس سایتوکین‌ها Th1/Th2 و آنتی‌بادی‌های مربوط به هر زیرگروه در اتیولوژی GDM نقش ندارد و به‌عنوان اندیکاتور تشخیصی بیماری کاربرد ندارد.

کلمات کلیدی: دیابت حاملگی، سایتوکین، آنتی‌بادی، Th1/Th2.

مقدمه

ایجاد سه بیماری مقاومت به انسولین، آترواسکلروز و دیابت نوع II می‌دانند.^۳ در زمان بروز پاسخ ایمنی مکانیسم‌های متابولیک بدن به‌همراه سیستم ایمنی در جنگ علیه عفونت دخالت می‌کنند: با فعال شدن سیستم ایمنی در مقابل پاتوژن، نیاز سلول‌های ایمنی به‌مصرف قند افزایش می‌یابد که جهت تامین آن مولکول‌های دخیل در پاسخ ایمنی مانند CD14 محلول، C Reactive Protein (CRP) و میلوپراکسیداز بر سلول‌های کبد، عضله و چربی اثر کرده و مانع تاثیر انسولین بر این بافت‌ها می‌شوند و به این طریق باعث عدم مصرف قند توسط بافت‌های مذکور و تامین قند کافی برای فعالیت سلول‌های

دیابت حاملگی Gestational Diabetes Mellitus (GDM) نوعی سندرم مقاومت در مقابل انسولین (Insulin resistance) محسوب می‌شود که اتیولوژی آن ناشناخته است. بعضی از محققان این بیماری را زیرگروهی از نوع دیابت II می‌دانند که در زمان بارداری به‌علت تغییرات متابولیسم گلوکز و افزایش مقاومت به انسولین ایجاد شده و گاهی بعد از بارداری نیز ادامه پیدا می‌کند.^{۱،۲} به‌تازگی فرضیه جدیدی مطرح شده که بر اساس آن فعالیت مزمن سیستم ایمنی را زمینه‌ساز

IL-2 و IFN γ پاسخ ایمنی را به سمت ایمنی سلولی و لنفوسیت‌های B انسان را به سمت ترشح آنتی‌بادی ایزوتایپ IgG2 سوق می‌دهند. IL-12 از طریق القا IFN γ در ایجاد ایمنی سلولی تاثیر دارد. سلول‌های Th2 با تولید سایتوکین‌هایی نظیر IL-4، IL-5، IL-10، IL-13 پاسخ ایمنی را به سمت ایمنی هومورال و لنفوسیت‌های B را به جهت ترشح آنتی‌بادی‌های ایزوتایپ‌های IgG1 و IgE تحریک می‌کند. سلول‌های Th3 منبع ترشح سایتوکین‌های سرکوب‌کننده مانند TGF β هستند. در مورد چگونگی تولید و ارتباط این زیرگروه با Th1 و Th2 اطلاعات اندکی وجود دارد.^{۲۵} مطالعات موجود در زمینه اهمیت سلول‌های Th در GDM نتایج متناقضی را ارائه نموده‌اند: مطالعه Khan در Rat مبتلا به GDM نشان داده است که سایتوکین‌های وابسته به Th1 (اینترفرون گاما و IL-2) افزایش و سایتوکین‌های وابسته به Th2 (IL-4 و IL-10) کاهش می‌یابند.^{۲۶} در مطالعه Ategho عکس این قضیه ثابت شده^{۲۰} و در مطالعه Lapolla عدم تفاوت در سطوح سایتوکین‌های تیپ یک و دو گزارش شده است.^{۲۷} این تحقیق بر اساس این فرضیه که برهم خوردن بالانس سایتوکین‌های وابسته به Th در اتیولوژی GDM تاثیر دارد طراحی شده و به مقایسه میزان سایتوکین‌های مهم در تعیین عملکرد زیرگروه‌های Th، (IFN γ)، IL-10، TGF β ، IL-12، ساب‌کلاس‌های IgG و میزان Ige در دو گروه زنان باردار سالم و زنان مبتلا به GDM پرداخته است.

روش بررسی

این مطالعه، مطالعه‌ای مقطعی - توصیفی تحلیلی است که در سال ۱۳۸۸ بر روی ۹۰ زن در محدوده سنی باروری در دو گروه مورد (Case) شامل ۴۵ زن مبتلا به GDM و گروه کنترل شامل ۴۵ زن حامله سالم (بدون وجود علائمی از بیماری‌های عفونی و سابقه بیماری‌های اتوایمیون سیستمیک و با پارامتر نرمال قند) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه: ابتلا به دیابت حاملگی که بر اساس معیار کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا (۲۰۰۱) که به‌عنوان روش استاندارد کاربرد دارد تشخیص داده شد: تست سه‌ساعته تحمل گلوکز با ۱۰۰g گلوکز خوراکی: گلوکز ناشتا: ۹۵mg/dl، گلوکز یک ساعت بعد: ۱۸۰mg/dl، گلوکز دو ساعت بعد: ۱۵۵mg/dl و گلوکز سه ساعت بعد: ۱۴۰mg/dl.^۱ در صورتی که دو معیار از معیارهای فوق

ایمنی و مغز شوند.^{۲۸} برای اولین بار در اواخر دهه ۱۹۸۰ مشخص شد که بیماری‌های عفونی مزمن منجر به ایجاد مقاومت نسبت به انسولین می‌شوند.^۶ مقاومت نسبت به انسولین بعد از رفع التهاب از بین رفته و جذب گلوکز به حالت نرمال برمی‌گردد.^۷ مطالعات بعدی نیز نشان داد که التهاب ساب‌کلینیکیال مزمن جزئی از سندرم مقاومت انسولین است^۸ و افزایش تعداد کل گلبول‌های سفید^۹ و میزان گاماگلوبین توتال در دیابت II گزارش شد.^{۱۰} امروزه مقالات متعدد مارکرهای التهابی را به‌عنوان مارکرهای پیش‌بینی‌کننده پیشرفت بیماری GDM پیشنهاد می‌کنند^{۱۱} که از جمله می‌توان به CRP، فریتین^{۱۲} و هاپتوگلوبولین^{۱۳} اشاره نمود. سلول‌های ایمنی در مواجهه با عوامل التهابی در درون یا خارج عروق اقدام به تولید موضعی سایتوکین‌ها و مدیاتورهای پیش‌التهابی مانند TNF α ، IL-6، IL-1 و اکسید نیتریک می‌کنند.^{۱۴} TNF α موجب بلوک عملکرد انسولین بر سلول‌های حیوانات در محیط کشت می‌شود.^{۱۵،۱۶} علت این مسئله قدرت TNF α در فسفوریله نمودن سرین موجود در گیرنده انسولین است که موجب کاهش فعالیت تیروزین‌کیناز در گیرنده انسولین می‌شود.^۲ خشی نمودن TNF α در رت‌های fa/fa چاق باعث از بین رفتن مقاومت نسبت به انسولین در بافت‌های چربی و عضله شده است.^{۱۵} TNF α سایتوکین شناخته شده‌ای در متابولیسم چربی‌ها بوده و حضور مزمن آن تغییرات موجود در متابولیسم چربی‌ها در دیابت را توجیه می‌کند.^۲ نقش‌های No و TNF α در ایجاد افزایش فشار خون از طریق سیستم رنین- آنژیوتانسین نیز قطعی شده است.^{۱۷،۱۸} Kuzmichi افزایش سطح IL-6 را GDM گزارش نمود.^{۱۹} در تحقیق دیگر سطح TNF α و Leptin در افراد مبتلا به GDM بالاتر از افراد سالم گزارش شده است. از آنجا که این تغییرات قبل از تغییر در سطوح گلوکز به‌وجود می‌آید پس احتمالاً سایتوکین‌ها در مراحل ابتدایی بارداری باعث GDM می‌شوند. در مقالات متعدد افزایش سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1، IL-6، TNF α ،^{۲۰،۲۱} لنفوسیت‌های T فعال، B، NK^{۲۲} سلول‌های گاما دلتا^{۲۳} و عدم کارایی لنفوسیت‌های B^{۲۴} در GDM گزارش شده است. جالب آن‌که علی‌رغم اهمیت سلول‌های Th و زیرگروه‌های آن در شکل‌دهی به پاسخ ایمنی مطالعات محدودی در خصوص سایتوکین‌های تیپ یک و دو و آنتی‌بادی‌های وابسته انجام شده است. سلول‌های T کمکی به سه زیرگروه به نام‌های Th1، Th2، Th3 تقسیم می‌شوند. سلول‌های Th1 با تولید سایتوکین‌هایی نظیر

IL-12، IL-10، TNF γ و TGF β به ترتیب ۱۰، ۰/۹۹ و ۲۳/۸۷۷ pg/ml بود. تمامی کیت‌ها از ویژگی بالایی برخوردار بوده و Cross reactivity قابل مشاهده با سایر سایتوکین‌ها وجود ندارد. بعد از ورود داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۵، آنالیز با تست‌های آماری Student's t-test، همبستگی پیرسون و Kolmogorov-Smirnov انجام و سطح معنی‌دار $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه، یک مطالعه مقطعی- توصیفی- تحلیلی می‌باشد و بر روی ۹۰ زن در محدوده سنی باروری در دو گروه مورد- کنترل انجام شد. گروه مورد شامل ۴۵ زن مبتلا به GDM و گروه کنترل شامل ۴۵ زن باردار سالم بود. در تمامی این افراد فاکتورهای ایمونولوژیک شامل IgE، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4، TGF β 1، IL-12، IL-10 اندازه‌گیری و نتایج آزمایشات در گروه مورد و شاهد مقایسه شد. جدول ۱ توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب سن و شاخص توده بدنی نمایش داده شده است. اکثریت افراد مورد مطالعه از نظر شاخص توده بدنی در گروه نرمال بودند. اما نکته قابل توجه وجود ۱۰ بیمار چاق در مقابل یک سالم چاق می‌باشد. سابقه سقط مکرر در بارداری‌های بیماران بیش‌تر از افراد سالم است. در گروه بیمار هشت مرگ داخل رحمی در مقابل نداشتن مرگ داخل رحمی در زنان سالم

مثبت باشد بیمار مبتلا به دیابت بارداری می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه: افراد مبتلا به بیماری‌های عفونی ثابت شده و با سابقه بیماری‌های اتوایمیون مانند لوپوس اریتماتوز و آرتریت روماتوئید از مطالعه حذف شدند. گروه مورد و کنترل از نظر تعداد زایمان، سن و سن حاملگی (همه نمونه‌ها واقع در هفته ۲۴ حاملگی به بعد هستند) با هم همسان‌سازی گردیدند. نمونه‌گیری به صورت سرشماری از بین افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان و درمانگاه شهید محمدی بندرعباس صورت گرفت. پس از اخذ رضایت افراد شرکت‌کننده در تحقیق، ثبت اطلاعات در پرسش‌نامه صورت گرفت. سابقه هر گونه کم‌خونی قبلی و بیماری‌های زمینه‌ای مانند بیماری‌های عفونی و خود ایمنی و سابقه مصرف داروهای طی دوران بارداری یا قبل آن پرسش شد. افراد معاینه فیزیکی کامل شدند تا در صورت وجود هر گونه علامتی مبنی بر بیماری‌های عفونی یا کلاژن واسکولار از مطالعه خارج شوند. از همه ۱۰ ml خون غیرسیتراته گرفته و سرم حاصله در دمای 4°C -۷۰ ذخیره گردید. در مرحله آخر اندازه‌گیری سطوح ایمونوگلوبولین‌ها و سایتوکین‌ها در سرم‌های ذخیره‌شده صورت پذیرفت. غلظت IgE و ساب‌کلاس‌های IgG به روش نفلومتری (MININEF AD200, UK) با کیت (Binding Site, UK) تعیین گردید. غلظت اینترلوکین دوازده (IL-12)، اینترلوکین ده (IL-10)، اینترفرون گاما (INF γ) و فاکتور رشد (TGF β) به روش الایزا (Awareness stat fax-2100 USA) اندازه‌گیری شد. کیت‌ها از شرکت (Bender MedSystems Co., Austria) خریداری شد. حساسیت کیت‌های

جدول ۲: میانگین غلظت فاکتورهای ایمونولوژیک در گروه GDM و گروه کنترل

P	باردار سالم	GDM	فاکتور ایمونولوژیک
۰/۵۳۲	۱۹۰±۲۱۱	۱۹۵±۲۹۲	IgE (mg/l)
۰/۳۵۱	۷۸۰±۲۶۵۰	۷۳۰±۲۸۰۰	IgG1 (mg/l)
۰/۲۴۶	۴۰۳۰±۱۸۵۰	۳۵۰±۱۳۲۰	IgG2 (mg/l)
۰/۱۸	۳۲۰±۱۷۷	۲۶۰±۱۵۵	IgG3 (mg/l)
۰/۳۲۲	۱۶۵±۷۰	۱۵۰±۷۰	IgG4 (mg/l)
۰/۳۱۴	۱۱۰±۴۱/۵	۱۴۰±۱۶۰	IL-10 (pg/ml)
۰/۲۴۴	۱۸۰±۱۳۰	۲۲۰±۱۸۰	IL-12 (pg/ml)
۰/۷۹۸	۸/۵±۶	۸/۵±۵/۵	TGF β (ng/ml)
۰/۴۰۶	۱۰/۵±۱۲/۵	۱۳±۱۵/۵	IFN γ (pg/m)

GDM: Gestational Diabetes Mellitus P<0/05 سطح معنی‌داری: t-test، آزمون آماری: t-test

جدول ۱: توزیع فراوانی افراد بر حسب سن و BMI در گروه GDM و کنترل

شاخص	گروه	GDM	باردار سالم
لاغر	۴(۸/۸۸)	۸(۱۷/۷۷)	
نرمال	۲۳(۵۱/۱۱)	۲۵(۵۵/۵۵)	
اضافه وزن	۸(۱۷/۷۷)	۱۱(۲۴/۴۴)	
چاق	۱۰(۲۲/۲۲)	۱(۲/۲۲)	
چاقی مرضی	۰	۰	
حداقل	۱۸	۱۸	
حداکثر	۴۴	۳۹	
میانگین	۳۲/۵	۲۷/۹	

BMI: Body Mass Index

GDM از جمله افزایش لنفوسیت‌های T فعال، B، NK، سلول‌های گاما دلتا^{۲۳} و عدم کارایی لنفوسیت‌های B^{۲۴} نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که بین میانگین سطوح سایتوکین‌های سرمی وابسته به زیرگروه‌های Th1/Th2 (IL-10، IL-12، TGFβ، IFN-γ) و آنتی‌بادی‌های مربوطه (IgE، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4) بین گروه شاهد و مورد تفاوتی معنی‌دار وجود ندارد و تغییر تعادل سایتوکین‌ها Th1/Th2 و آنتی‌بادی‌های مربوط به هر زیرگروه در اتیولوژی GDM نقش ندارد. تاکنون هیچ مقاله‌ای در زمینه بررسی کلاس‌ها و زیرکلاس‌های آنتی‌بادی در GDM به‌چاپ نرسیده است گزارش اعلام شده در این تحقیق اولین گزارش مبنی بر عدم تفاوت میزان IgE، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4 زنان مبتلا به GDM و حامله نرمال می‌باشد. مطالعات قبلی در مورد تفاوت میزان سایتوکین‌های التهاب‌زا در افراد مبتلا به GDM و افراد حامله نرمال حاکی از افزایش IL-1، IL-6 و TNFα در GDM است.^{۲۰، ۲۱} نتایج مطالعه Kuzmichi در ۸۱ زن مبتلا به GDM و ۸۲ زن باردار سالم (در هفته‌های ۲۴ تا ۳۱ بارداری) و ۲۵ زن غیرباردار نشان می‌دهد که سطح IL-6 و Resistin به‌صورت قابل توجه در افراد GDM، بالاتر از افراد باردار سالم و افراد غیرباردار بود. به‌نظر می‌رسد که سطوح بالای IL-6 و Resistin از طریق ایجاد التهاب در پاتوژنز GDM دخالت دارند.^{۱۹} در مطالعه Ategbu، ۵۹ زن ۴۲-۱۹ ساله مبتلا به GDM و ۶۰ زن باردار سالم بررسی و با روش الایزا سطوح سایتوکین‌های سرم و Adiponectin و Leptin اندازه‌گیری شد. در زنان مبتلا به GDM سایتوکین‌های التهابی مثل IL-6 و TNF-γ و سطح Leptin به‌صورت معنی‌داری افزایش نشان داد و سطح Adiponectin کم‌تری نسبت به زنان باردار سالم گزارش گردید.^{۲۰} در رابطه با سایتوکین‌های وابسته به زیرگروه‌های Th1/Th2 تنها یک تحقیق در رت و دو تحقیق در انسان موجود است: در رت مبتلا به GDM، افزایش سایتوکین‌های مربوط به Th1 (ایتروفون گاما و IL-2) و کاهش سایتوکین‌های مربوط به Th2 (IL-10، IL-4) گزارش شده است.^{۲۶} در انسان، نتایج مطالعه Ategbu در زنان مبتلا به GDM حاکی از کاهش معنی‌دار سطوح سایتوکین‌های Th1 از جمله IL-2 و IFN-γ و افزایش سطوح سایتوکین‌های Th1 از جمله IL-10 در مقایسه با زنان باردار سالم بوده^{۲۲} که با نتایج تحقیق ما که تفاوتی معنی‌دار در سایتوکین‌های Th1 مثل IL-12 و IFN-γ و سایتوکین‌های Th2 مثل IL-10 بین دو گروه به‌دست نیامد، متناقض می‌باشد. نتایج تحقیق

دیده شد. هیچ‌یک از مادران باردار سالم، تخمدان پلی‌کیستیک نداشتند اما ۸۸٪ از بیماران به این بیماری مبتلا بودند. در ۹۰ زن مورد مطالعه فقط یک نفر از گروه بیماران سابقه تولد نوزاد ماکروزوم را داشت. سابقه پلی‌هیدروآمنیوس در هیچ‌کدام از ۹۰ زن و سابقه نازایی در افراد سالم نبود اما ۳۳٪ از بیماران سابقه نازایی داشتند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سطوح سایتوکین‌های سرمی وابسته به زیرگروه‌های Th1 (IL-10، IL-12، TGFβ، IFN-γ) و آنتی‌بادی‌های مربوطه (IgE، IgG1، IgG2، IgG3، IgG4)، بین گروه شاهد و مورد تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P > 0.05$) (جدول ۲).

بحث

علت دقیق دیابت حاملگی نامشخص است. در سالیان اخیر مقالات متعددی در زمینه ارتباط بین التهاب و مقاومت به انسولین چاپ شده است. در گزارشات جدید مارکرهای التهابی به‌عنوان مارکرهای پیش‌بینی‌کننده پیشرفت بیماری دیابت حاملگی پیشنهاد شده است^{۱۱، ۱۶} و با توجه به نقش سیستم ایمنی در ایجاد التهاب و جدید بودن تحقیقات ایمونولوژیک در بیماری دیابت حاملگی، با هدف پاسخ به تعدادی از مجهولات موجود در ارتباط سیستم ایمنی و دیابت حاملگی سطح سایتوکین‌های زیرگروه‌های Th1/Th2 و آنتی‌بادی‌های مربوط به هر زیرگروه در افراد مبتلا به GDM و زنان باردار سالم مقایسه گردید. مطالعه حاضر بر روی ۹۰ زن در محدوده سنی باروری در دو گروه مورد شامل ۴۵ زن مبتلا به GDM و گروه کنترل شامل ۴۵ زن حامله سالم (بدون وجود علائمی از بیماری‌های عفونی و سابقه بیماری‌های اتوایمیون سیستمیک و با پارامترهای نرمال قند) انجام شد. از نظر سنی دو گروه تقریباً در یک رنج سنی بودند. از نظر شاخص توده بدنی اکثریت افراد تحت مطالعه در طبقه‌بندی گروه نرمال قرار داشتند اما نکته قابل توجه در این مطالعه تفاوت بارز تعداد افراد چاق بین گروه سالم و بیمار می‌باشد که تعداد بیماران چاق از افراد سالم چاق بیش‌تر بود. سابقه سقط مکرر در بارداری‌های بیماران بیش‌تر از افراد سالم بوده و بیماران سابقه تولد نوزاد با ناهنجاری مادرزادی و تخمدان پلی‌کیستیک و ماکروزومی و نازایی ذکر کرده بودند، اما در گروه افراد سالم هیچ موردی مشاهده نشد. علی‌رغم وجود گزارشاتی مبنی بر تغییرات در سیستم ایمنی افراد مبتلا به

در استراتژی‌های درمانی GDM، جدید بودن تحقیقات ایمنولوژیک در اتیولوژی بیماری GDM، اهمیت کشف داروهای ضد التهابی جهت درمان مقاومت به انسولین^{۲۸} و با توجه به تناقض‌های موجود ادامه تحقیقات در این زمینه لازم به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه میزان آنتی‌بادی‌ها و سایتوکین‌های وابسته به T-helper در زنان مبتلا به دیابت حاملگی و حامله سالم" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۸۸ و کد ۸۶-۸۱ می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان اجرا شده است.

Lapolla که به بررسی IL-2 از دسته سایتوکین‌های Th1 و IL-5 از دسته سایتوکین‌های Th2 پرداخته، حاکی از عدم تفاوت در بالانس سایتوکین‌های Th1/Th2 بین زنان مبتلا به GDM و حامله نرمال بوده و با نتایج تحقیق ما هم‌خوانی دارد. تفاوت نتایج مطالعه ما و Lapolla با مطالعات Ategbo می‌تواند ناشی از عوامل متعددی از جمله تفاوت در تعداد افراد مورد مطالعه باشد. از آنجا که سنجش سایتوکین‌ها در سرم ممکن است نشان‌گر کامل منظره ایمنی افراد مبتلا به GDM نباشد، تحقیقات جدید در سطوح مولکولی می‌تواند ابهام مربوطه را رفع نماید. با توجه به اهمیت ارتباط بین مسیرهای متابولیک و التهابی

References

- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 1361-5.
- Gabbe SG. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986;315(16):1025-6.
- Humphries SE. Genetic regulation of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl A: 9-16; discussion 19-20.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801. Review Erratum in: *J Clin Invest* 2006;116(8):2308.
- Fernández-Real JM, Broch M, Richart C, Vendrell J, López-Bermejo A, Ricart W. CD14 monocyte receptor, involved in the inflammatory cascade, and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1780-4.
- Svenson KL, Pollare T, Lithell H, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37(2):125-30.
- Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 1987;36(10):940-3.
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
- Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(2):455-61.
- Lindsay RS, Krakoff J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Diabetes* 2001;50(7):1598-603.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50(10):2384-9.
- Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006;29(5):1077-82.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801. Review. Erratum in: *J Clin Invest* 2006;116(8):2308.
- Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med* 2001;344(26):2016-8.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994;94(4):1543-9.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271(5249):665-8.
- Bataineh A, Rajj L. Angiotensin II, nitric oxide, and end-organ damage in hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S14-9.
- Luft FC. Angiotensin, inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(1):61-7.
- Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(4):258-63.
- Atégbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):4137-43.
- Lappas M, Permezel M, Rice GE. Release of proinflammatory cytokines and 8-isoprostane from placenta, adipose tissue, and skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5627-33.
- Lapolla A, Betterle C, Sanzari M, Zanchetta R, Pfeifer E, Businaro A, et al. An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996;33(2):139-44.
- Lapolla A, Sanzari M, Betterle C, Dalfrà MG, Masin M, Zanchetta R, et al. Evaluation of T-cell receptor CD3+ gamma delta in gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000;37(4):207-11.
- Dozio N, Beretta A, Belloni C, Castiglioni M, Rosa S, Bosi E, et al. Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20(1):81-3.
- Abbas AK, Lichtman AH. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
- Khan NA, Yessoufou A, Kim M, Hichami A. N-3 fatty acids modulate Th1 and Th2 dichotomy in diabetic pregnancy and macrosomia. *J Autoimmun* 2006;26(4):268-77.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Sanzari M, Fedele D, Betterle C, Masin M, et al. Cytokine 2005;31(4):280-7.
- Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24(3):278-301.

T-helper cytokine patterns and related antibodies in patients with gestational diabetes mellitus

Abstract

Received: September 27, 2011 Accepted: January 07, 2012

Zahra Etaati M.D.¹
Razie Moazzami Godarzi M.D.²
Fereshteh Kalhori M.D.³
Seyed Alireza Sobhani M.D.⁴
Mehrdad Solati M.D.⁵
Azin Alavi M.D.¹
Said Hosseini Tashnizi M.Sc.⁶
Nadereh Naderi Ph.D.^{7,8*}

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Bandar Abbas School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

2- Department of Pediatrics, School of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

3- Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

4- Department of Pathology, Bandar Abbas School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

5- Department of Endocrinology, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

6- Department of Biostatistics, Bandar Abbas School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

7- Department of Immunology, Bandar Abbas School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

8- Research Center for Molecular Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

* Corresponding author: Bandar Abbas School of Medicine, Hormozgan, University of Medical Sciences, P.O. Box 791969311, Bandar Abbas, Iran.
Tel: +98-761-6668427
E-mail: naderi@Hums.ac.ir

Background: Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders such as DM I, DM II, secondary causes of DM and gestational diabetes mellitus characterized by hyperglycemic phenotype. The etiology of gestational diabetes mellitus is unknown. Recent studies address the chronic activity of immune system against infections (not autoimmunity) as an important cause of gestational diabetes mellitus. This study aimed to compare T-helper cells 1 and 2 cytokines and associated antibodies in patients with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women.

Methods: This cross-sectional study was performed on 45 female patients with GDM and 45 healthy pregnant women in Bandar Abbas, Iran, from 2008- 2009. The exclusion criteria were presence of any infectious diseases or autoimmune disorders such as SLE or RA. Present and past medical histories were taken from the participants thorough physical examination. Blood samples (10 mL) were drawn and sent to laboratory for measuring serum IgE, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12), transforming growth factor-beta (TGFβ1), and interferon-gamma (IFNγ) measurements. T-test and Kolmogorov-Smirnov test were used for data analysis.

Results: The mean age of the patients with GDM and healthy pregnant women was 32.5 and 27.9 yrs, respectively. T-helper 1 and 2 associated antibodies and cytokines had no significant differences between the case and control groups.

Conclusion: The changes in T-helper 1 and 2 associated antibodies and cytokines are not associated with gestational diabetes mellitus and could not be considered as a predictor for gestational diabetes mellitus.

Keywords: Antibody, cytokine, gestational diabetes mellitus, T helper 1/2.