

دعای مطالعه

اَللهُمَ اَخرِجنی مِن ظُلُماتِ الوَهمِ وَاَکرِمنی بِنُورِ الفَهمِ

اَللهُمَ افتِح عَلَینا اَبوابَ رَحمَتِکَ وَ انشُر عَلَینا خَزائِنَ عُلُومِکَ

بِرَحمَتِکَ یا اَرحَمَ الرّاحِمینَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی‌های فکر و گرامی بدار به نور فهم

پروردگارا، بگشای بر ما درهای رحمتت را و بگستران گنج‌های دانشت را به امید رحمت

تو ای مهربان‌ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله‌ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه‌ی این عمل نادرست، موجب رواج بی‌اعتمادی در جامعه و بروز پی‌آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می‌گردد.

آناهید گستر خلیلی

AGK

Anahid Gostar Khalili

ایمونولوژی دیابت نوع یک

مؤلفین:

دکتر قاسم سلگی

(استاد ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان)

دکتر وحید سعیدی

(استادیار و فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران)

دستیار تالیف:

عطا شیری‌زاده

(دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی)

ویراستار:

دکتر احمد خلیلی

(دبیر کمیته علمی انجمن دیابت ایران)

سرشناسه	: سلگی، قاسم، ۱۳۵۵-
عنوان و نام پدیدآور	: جامع ایمونولوژی دیابت نوع یک/ مولفین قاسم سلگی، وحید سعیدی، عطا شیری‌زاده؛ ویراستار احمد خلیلی.
مشخصات نشر	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	: ۱۵۸ص. : مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-622-1351-26-8
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: چاپ دوم.
یادداشت	: واژه‌نامه، کتابنامه، نمایه.
موضوع	: دیابت -- جنبه‌های ایمنی
	Diabetes -- Immunological aspects
	: دیابت -- درمان
	Diabetes -- Treatment :
شناسه افزوده:	سعیدی، وحید، ۱۳۶۳-
شناسه افزوده	: شیری‌زاده، عطا، ۱۳۷۶-
شناسه افزوده	: خلیلی، احمد، ۱۳۵۴- ، ویراستار
رده‌بندی کنگره	: RC۶۶۰
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۶/۴۶۲۰۷۹
شماره کتابشناسی	: ۱۰۴۱۳۴۸۳

انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام کتاب: AGK ایمونولوژی دیابت نوع یک

مؤلفین: دکتـر قاسم سلگی . دکتـر وحید سعیدی

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: دوم . ۱۴۰۵

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان — **مدیر تولید: اقبال شرقی**

تایپ و صفحه‌آرایی: بیتا اندوژفر — **مدیر فنی و هنری: مریم آرده**

مرجع قیمت

سایت رسمی آناهیدگسترخلیلی

agkpublish.com

شماره ثبت: ۴۰۲/۱۹/۲۶۱ / ۳۴۸

آموزشگاه/ فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب‌غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مرکز فروش: ۰۲۱۶۶۵۶۹۲۱۶ — **مدیر فروش: ۰۹۹۰۲۱۰۵۲۹۲**

www.agkins.com — **agkpublisher@gmail.com**

تقدیم به:

کلیه علاقه‌مندان به راه علم و روشنی

طلیعه سخن مؤلف:

با حمد و سپاس از الطاف بیکران ایزد منان که علم و عقل پرتوی از اراده و نعمت‌های بی‌شمارش می‌باشند. با نگاهی به پیشرفت‌های خیره‌کننده دانش ایمونولوژی در سالیان اخیر و استفاده از روش‌های درمانی جدید بر پایه این دانش (ایمونوتراپی) در بسیاری از حوزه‌های تخصصی پزشکی از جمله سرطان، بیماری‌های خودایمن، آلرژی، بیماری‌های عفونی و ... به نظر می‌رسد ارتقا روزافزون این دانش در میان اساتید و متخصصین پزشکی امری اجتناب‌ناپذیر باشد. بدین منظور کتاب حاضر در مورد ایمونولوژی دیابت ملیتوس نوع یک با تاکید بر ایمونوژنتیک بیماری تالیف و تقدیم به محضر همه اساتید و دانشجویان شده است. در این کتاب ضمن ارائه کلیات مختصر در مورد بیماری (اپیدمیولوژی، اتیولوژی، پاتوژنز، تشخیص و درمان)، به تفصیل در مورد ایمونوپاتوژنز و ایمونوژنتیک بیماری با تمرکز بر روی مولکول HLA و نقش آن در ایمونوپاتوژنز دیابت نوع یک بحث شده است. درواقع هدف از نگارش این اثر، ارائه جدیدترین مطالب در مورد ایمونولوژی بیماری با رویکرد آموزشی و تحقیقاتی بوده و تا حد امکان تلاش شده است همه بخش‌های کتاب از جمله تشخیص و درمان بیماری نیز از دیدگاه ایمونولوژی مورد بحث قرار گیرد. لذا کتاب حاضر می‌تواند برای دانشجویان مقاطع تحصیلات تکمیلی در رشته‌های ایمونولوژی و غیرایمونولوژی و نیز مورد استفاده اساتید گرانقدر و دانشجویان تخصصی رشته بیماری‌های داخلی (گرایش غدد) قرار گیرد. بدون شک این اثر خالی از اشکال نبوده و امید است که مورد استفاده همه اساتید و دانشجویان و علاقمندان این حوزه قرار گیرد و اینجانب را از نظرات اصلاحی خویش بهره‌مندسازند.

با احترام

دکتر قاسم سلگی

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

تاریخچه بیماری ۷

فصل اول: مبانی دیابت ملیتوس نوع یک ۹

فصل دوم: اتیولوژی دیابت ملیتوس نوع یک ۲۶

فصل سوم: ایمونوپاتوژنز دیابت ملیتوس نوع یک ۴۹

فصل چهارم: نقش HLA در دیابت ملیتوس نوع یک ۶۸

فصل پنجم: تشخیص دیابت ملیتوس نوع یک ۸۹

فصل ششم: درمان دیابت ملیتوس نوع یک ۹۹

فصل هفتم: پیوست ۱۲۸

واژه‌نامه ۱۴۸

واژه‌یاب ۱۵۲

منابع ۱۵۴

فصل

۲

اتیولوژی دیابت ملیتوس نوع یک

عوامل ژنتیکی ۲۷

مجموعه ژنی HLA و ژن‌های غیر HLA (INS، PTPN۲۲ و ...) ۳۲

عوامل محیطی ۳۳

رژیم غذایی و تغذیه ۳۴

عفونت‌های ویروسی ۳۷

فلور نرمال روده ۴۰

عوامل اپی‌ژنتیک ۴۲

متیلاسیون DNA ۴۳

تغییرات پس از ترجمه‌ای هیستون‌ها ۴۴

RNAهای مداخله‌گر یا غیرکدکننده ۴۶

اتیولوژی

دیابت ملیتوس نوع یک، بیماری خودایمن ناشی از تخریب سلول‌های بتا توسط سیستم ایمنی می‌باشد. از نظر اتیولوژی دیابت ملیتوس نوع یک بیماری پیچیده‌ای می‌باشد که علت یا علل ایجادکننده آن دقیقا مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد این بیماری با همکاری عوامل ژنتیکی مثل HLA، عوامل اپی‌ژنتیکی مثل متیلاسیون DNA و عوامل محیطی نظیر عفونت‌های ویروسی با یکدیگر ایجاد می‌شود. به‌طور کلی عوامل دخیل در بروز دیابت ملیتوس نوع یک شامل موارد زیر می‌باشد:



عوامل ژنتیکی

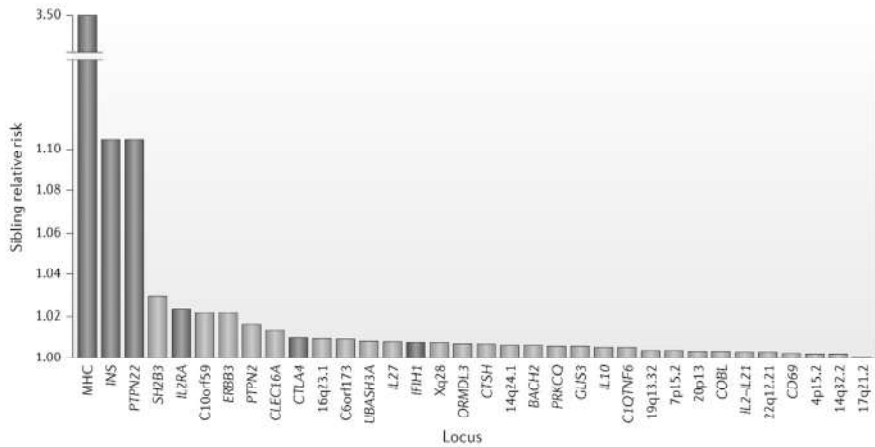
مطالعات متعددی به طول بیش از نیم قرن، تاثیر ژن‌های مختلف در بروز دیابت ملیتوس نوع یک را نشان داده‌اند. مطالعات انجام شده بر روی خانواده‌ها و دو قلوها نشان می‌دهند که ۴۰ تا ۵۰ درصد از افزایش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک به ژنتیک اشخاص مربوط می‌شود. در بین دوقلوهای تک تخمکی یا همسان (مونوزیگوت)، احتمال رخداد بیماری بین ۶۵ تا ۷۰ درصد و در بین دوقلوهای دو تخمکی یا ناهمسان (دایزیگوت) این احتمال بین ۳ تا ۱۳ درصد است که نشان‌دهنده‌ی نقش ژنتیک در بروز این بیماری می‌باشد. زمانی که یکی از دوقلوهای همسان به دیابت ملیتوس نوع یک مبتلا می‌گردد احتمال ابتلای قل دوم به بیماری تا سن ۶۰ سالگی همچنان وجود دارد. پایش دو قلوهای تک تخمکی برای یک بازه زمانی بلند نشان داده است که اتوآنتی‌بادی‌ها و تخریب جزایر لانگرهانس در هر دو قل وجود دارد اما زمان شروع بیماری (سن تشخیص و بروز علایم) متفاوت می‌باشد. مطالعات گسترده ژنوم (GWAS[1]) نقش بسیار مهمی را در شناخت رابطه‌ی بین تنوع ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف و افزایش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک ایفا کرده است. براساس مطالعات متعدد بیش از ۶۰ ژن مختلف[2] در بروز دیابت ملیتوس نوع یک نقش دارند. آنتی‌ژن‌های مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC[3]) یا آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA[4]) بیش‌ترین تاثیر را در بروز بیماری (حدود ۵۰ درصد) دارند (فصل ۴ را ببینید). در بین ژن‌های HLA، HLA-II به ویژه لوکوس‌های DR و DQ بیش‌ترین نقش را دارند.

1. Genome-Wide Association Studies

۲. به پیوست دوم مراجعه شود.

3. Major Histocompatibility Complex
4. Human Leukocyte Antigen

اما نباید از HLA-I که در ارائه آنتی‌ژن به سلول‌های $T-CD_8^+$ (از سلول‌های درگیر در ایمونوپاتوژنز دیابت ملیتوس نوع یک) نقش دارد، غافل شد. بررسی‌های مختلف نشان داده‌اند که ژن‌های قرار گرفته در ناحیه ژنی HLA-III مثل MIC-A[1]، TNFA و ژن‌های برخی از اجزاء کمپلمان مثل C4 نیز در ایمونوپاتوژنز دیابت ملیتوس نوع یک نقش دارند. علاوه بر ژن‌هایی مثل HLA که بر روی کروموزوم شش کد شده‌اند، توالی‌های ژنی مستعدکننده دیگری که بر روی کروموزوم‌های متفاوتی قرار دارند، شناسایی شده‌اند. PTPN22 و IL−10 بر روی کروموزوم شماره یک؛ CTLA−4 و IFIH1 بر روی کروموزوم شماره دو، تنها چند نمونه از ژن‌های غیرHLA دخیل در افزایش استعداد ژنتیکی در جهت ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌باشند.



شکل ۱-۲. واریانت‌های ژنی مهم در بروز دیابت ملیتوس نوع یک براساس نسبت خطر همزادی (خواهر- برادری). پلی‌مورفیسم در ژن‌های MHC، INS و PTPN22 مهم‌ترین عامل ژنتیکی تعیین‌کننده در جهت ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک بین بیماران و همزادانشان است.

با توجه به شکل ۱-۲ و پیوست دوم علاوه بر HLA، بیش از ۶۰ لوکوس ژنی مختلف در بروز دیابت ملیتوس نوع یک نقش دارند. براساس میزان خطر ژنتیکی (GRS[2])، تعدادی از واریانت‌های ژنی که در بروز این بیماری نقش پررنگ‌تری دارند در ادامه بررسی خواهند شد. نقش HLA به‌طور کامل در فصل چهارم مورد بحث قرار می‌گیرد.

ژن انسولین (INS)

بعد از HLA پلی‌مورفیسم در ژن انسولین بیش‌ترین ارتباط را با بروز دیابت ملیتوس نوع یک دارد. براساس تعداد تکرارهای پشت سرهم متغیر (VNTR[3]) در پروموتر ژن INS[4] پلی‌مورفیسم‌هایی از این ژن ایجاد شده‌اند. نوع I که تعداد تکرارهای VNTR کم‌تری داشته و سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌شود و نوع III به

1. MHC class I-related chain A
2. Genetic Risk Score
3. Variable Number Tandem Repeat
4. Insulin

دلیل تعدد تکرارهای VNTR بلندتر بوده و برخلاف نوع I اثر محافظتی در جهت ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک دارد. محتمل‌ترین فرضیه با ناحیه VNTR، ارتباط این ناحیه با تنظیم سطح بیان انسولین از طریق پروتئین AIRE[1] در تیموس می‌باشد که در فرایند گزینش مرکزی لنفوسیت‌های T بیان می‌شود؛ به عبارتی ناحیه VNTR با تحت تاثیر قرار دادن کاهش و افزایش سطح بیان انسولین در تیموس به ترتیب سبب افزایش و کاهش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌گردد.

ژن PTPN22

ژن PTPN22 [2] کدکننده پروتئین تیروزین فسفاتاز لنفوئیدی (LYP[3]) است. واریانت‌هایی در این ژن با بروز بسیاری از بیماری‌های خودایمنی مثل RA[4]، SLE[5]، MS[6] و T1DM مرتبط می‌باشد. LYP درواقع یک پروتئین مهارکننده سیگنالینگ بوده و از طریق دِفسفریلاسیون پروتئین کینازهای دخیل در پیام‌رسانی لنفوسیت T نظیر Lck و ZAP-70 عمل می‌کند. برای مثال پلی‌مورفیسم rs24776601 در ژن PTPN22 با کاهش آستانه تحریک سلول‌های T خودواکنشگر سبب تخریب سلول‌های بتا می‌شود.

ژن IL-2RA (CD25)

گیرنده IL-2 از سه زنجیره β، α و γ تشکیل شده است. دو زنجیره β و γ بیان دائمی در سطح سلول داشته اما زنجیره α در سطح سلول‌های T فعال، متعاقب فعال شدن آن‌ها و در سطح سلول‌های T تنظیمی (Treg[7]) که وظیفه تعدیل و مهار پاسخ‌های ایمنی را بر عهده دارند به‌طور دائمی بیان می‌شود. ژن $IL-2RA$ کدکننده زنجیرهα گیرنده $IL-2$ یا همان CD25 است. تغییرات اپی‌ژنتیک از نوع متیلاسیون جزایر CpG در پروموتر این ژن سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌گردد. در سرم بیماران مبتلا MS به و سایر بیماری‌های خودایمن سطح $IL-2R\alpha$ محلول افزایش می‌یابد. اما مشخص شده است که در T1DM سطح $IL-2R\alpha$ محلول کاهش می‌یابد. عملکرد سلول‌های Treg وابسته $IL-2$ بوده و این سلول‌ها از طریق گیرنده $IL-2$ غشایی و محلول سبب ایجاد فقر $IL-2$ در محیط شده و بدین ترتیب سلول‌های T اجرایی[8] (سلول T اجرایی سالم یا خودواکنشگر) را مهار می‌کنند. بنابراین پلی‌مورفیسم در ژن $IL-2RA$ (rs12251307) و کاهش $IL-2R\alpha$ محلول سبب افزایش احتمال بروز دیابت ملیتوس نوع یک می‌گردند.

1. Autoimmune Regulator
2. Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22
3. Lymphoid Phosphatase
4. Rheumatoid Arthritis
5. Systemic Lupus Erythematosus
6. Multiple Sclerosis
7. Regulatory T cells
8. Effector

ژن CTLA - 4

پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLA – 4 [1]) یک مولکول کمک مهاری در سطح سلول‌های Treg بوده و همچنین در انتهای پاسخ ایمنی در سطح سلول‌های T فعال نیز بیان می‌شود. CTLA – 4 به مولکول کمک تحریکی B7 متصل شده و سبب مهار پاسخ ایمنی می‌شود. مطالعات، سه واریانت ژنی CTLA – 4 را با بروز دیابت ملیتوس نوع یک مرتبط دانسته‌اند. اولین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP[2]) در موقعیت ۴۹ از اگزون شماره یک ژن CTLA – 4 بوده که سبب تبدیل نوکلئوتید آدنین (A) به گوانین (G) شده است، این پلی‌مورفیسم تغییرات پس از ترجمه‌ای CTLA – 4 را تحت تاثیر قرار داده و با کاهش بیان CTLA – 4 غشایی و CTLA – 4 محلول همراه است. CTLA – 4 محلول سبب مهار تکثیر سلول‌های T خودواکنشگر اجرایی و نه سلول‌های خودواکنشگر مبتدی[3] جدا شده از خون بیماران مبتلا به T1DM می‌شود. دومین واریانت ژنی CTLA – 4، حاوی تغییرات در طول دی‌نوکلئوتید AT در انتهای $3'$ غیرقابل ترجمه است که پایداری mRNA را از طریق کنترل تغییرات پس از ترجمه‌ای تحت تاثیر قرار می‌دهد. سومین SNP حاوی تغییرات در پروموتر ژن CTLA – 4 است به‌طوری که در موقعیت ۳۱۸ نوکلئوتید سیتوزین (C) به تیمین (T) جهش می‌یابد. SNP دارای تیمین پروموتر فعال‌تری را نسبت به SNP حاوی سیتوزین دارد که باعث افزایش بیان CTLA – 4 توسط سلول‌های T می‌شود. علی‌رغم این‌که این موتاسیون سبب افزایش بیان CTLA – 4 می‌شود اما رابطه دقیق این واریانت ژنی در گسترش دیابت ملیتوس نوع یک هنوز کاملا مشخص و معلوم نیست. ژنوتایپ‌های +49G / G و +49A / A در ژن CTLA – 4 به ترتیب با افزایش و کاهش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع دو مرتبط می‌باشند.

ژن IFIH1

ژن IFIH1 [4]، پروتئین MDA5 [5] را کد می‌کند. این پروتئین از گیرنده‌های داخل سیتوپلاسمی خانواده RLR[6]ها بوده که در شناسایی RNA دو رشته‌ای (dsRNA) و به دنبال آن تولید اینترفرون به ویژه نوع یک نقش دارد. ۴ نوع پلی‌مورفیسم در ژن IFIH1 از جمله پلی‌مورفیسم rs3747517 شناسایی شده‌اند که با افزایش خطر ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک مرتبط می‌باشند.

ژن سایتوکاین‌ها

پلی‌مورفیسم در ژن‌های سایتوکاین‌ها نیز با بروز بیماری‌های خودایمنی ارتباط دارند. پلی‌مورفیسمی در ژن اینترلوکین ۴ (IL – 4) در بروز آرتریت روماتوئید دخیل است. همچنین واریانت‌هایی در ژن‌های اینترلوکین‌ها به ویژه در ناحیه پروموتر ژن TNF-A[7] (rs1800629 و rs361525) در بیماری‌زایی دیابت ملیتوس نوع یک نقش دارند.

---

1. Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
2. Single Nucleotide Polymorphism
3. Naive
4. Interferon-Induced Helicase ۱
5. Melanoma Differentiation Associated protein- 5
6. RIG Like Receptor
7. Tumor necrosis factor

ژن CD226

CD226 یا DNAM-1[1] یک مولکول کمک تحریکی می‌باشد که در سطح سلول‌های T، NK، NKT[2]، پلاکت و زیرگروهی از سلول‌های B بیان می‌شود. این مولکول به فعال‌سازی و تمایز سلول‌ها کمک می‌کند. نقطه مقابل CD226، TIGIT[3] می‌باشد که در سطح سلول‌های Treg و NK بیان می‌شود. TIGIT به CD155 سطح سلول‌های DC متصل شده و باعث می‌شود این سلول‌ها فنوتایپ تولرژنیک به خود بگیرند. اختلال در مسیر سیگنالینگ TIGIT/CD226 به پیشرفت خودایمنی کمک می‌کند. پلی‌مورفیسم در ژن CD226 با بیماری‌های خودایمنی متعددی مثل MS، T1DM، RA و SLE ارتباط دارد. این پلی‌مورفیسم فرآیند پیرایش RNA را تحت تاثیر قرار داده و بدین ترتیب باعث ایجاد ایزوفرمی از CD226 با افزایش فعالیت و عملکردی متفاوت در سلول‌های T می‌شود.

ژن KIR

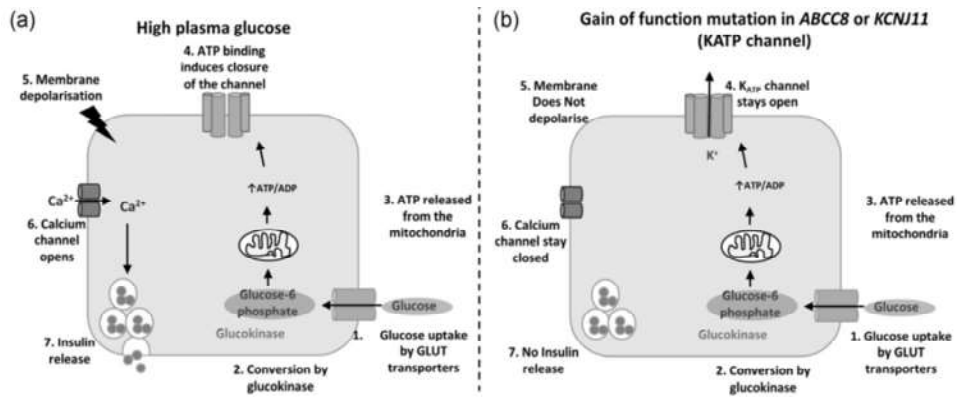
یکی دیگر از ژن‌های مستعدکننده بروز دیابت ملیتوس نوع یک، ژن‌های کدکننده گیرنده KIRs[4] می‌باشند که بر روی کروموزوم ۱۹ قرار دارند. پلی‌مورفیسم در این ژن‌ها با افزایش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک مرتبط می‌باشد. گیرنده‌های KIR به‌طور گسترده‌ای در سطح سلول‌های NK بیان شده و مولکول‌های HLA-I را شناسایی می‌کنند. برخی از این گیرنده‌ها مثل KIR2DS و KIR2DL به ترتیب سبب فعال و مهار شدن سلول‌های NK می‌شوند. HLA-C مهم‌ترین لیگاند این گیرنده‌ها می‌باشد. پلی‌مورفیسم‌هایی در گیرنده‌های KIR از طریق تغییر در میل پیوندی گیرنده به لیگاند، فعال شدن یا مهار سلول‌های NK را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بررسی جمعیت ساکن در نواحی شمالی و جنوبی ایران نشان داده است که جمعیت ناحیه شمالی ایران KIR2DS5 (گیرنده فعال‌سازی) را به میزان زیادی در مقایسه با جمعیت ناحیه جنوبی دارا می‌باشند. این یافته‌ها با مقاوم‌تر بودن جمعیت شمال ایران از نظر ابتلا به بیماری‌هایی نظیر پسوریازیس ولگاریس، آندومتریوز و اسپوندیلیت آنکیلوزان در مقایسه با کسانی که در بخش جنوبی کشور زندگی می‌کنند ارتباط دارد. سلول‌های NK به‌عنوان منبع اصلی تولید IFN-γ طی پاسخ ایمنی ذاتی نقش مهمی در تمایز سلول‌های Th1 و تحریک سایتوتوکسوسیتی سلول‌های $T-CD_8^+$ داشته و بدین ترتیب در پاسخ خودایمنی مشارکت دارند (فصل ۳ را ببینید).

ژن KCNJ

ژن KCNJ[5] بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. این ژن کانال پتاسیمی یک طرفه‌ای را کد می‌کند که به همراه ۴ گیرنده سولفونیل اوره با میل ترکیبی بالا کانال پتاسیم حساس به ATP (K-ATP) را تشکیل می‌دهند. کانال K-ATP در ترشح انسولین از طریق متابولیسم گلوکز نقش دارد (شکل ۲-۲). در شرایط طبیعی زمانی که میزان گلوکز خون افزایش می‌یابد گلوکز از طریق ناقل‌هایی به نام GLUT وارد سلول‌های بتا می‌شود.

1. DNAX accessory molecule-1
2. Natural Killer T cell
3. T cell Immunoreceptor with Ig and ITIM domains protein
4. killer-cell Immunoglobulin like Receptor
5. Potassium inwardly rectifying Channel, subfamily J, member 11

طی مسیر متابولیسمی گلوکز، نسبت ATP به ADP افزایش یافته و با اتصال ATP بیش‌تر به کانال K-ATP این کانال بسته می‌شود. در چنین حالتی تغییرات ایجاد شده در وضعیت بار غشا سبب می‌شود تا کانال کلسیم باز شده و میزان کلسیم در داخل سلول بتا افزایش یابد و بدین ترتیب گرانول‌های حاوی انسولین از پیش ساخته شده به سمت غشا رفته و ترشح شوند. واریانت‌هایی از ژن KCNJ با دیابت ملیتوس نوع یک مرتبط می‌باشند؛ موتاسیون‌های منجرشونده به کسب عملکرد (GOF[1]) و یا از دست رفتن عملکرد (LOF[2]) در ژن KCNJ11 به ترتیب سبب عدم ترشح و ترشح تنظیم نشده انسولین از سلول بتا می‌شوند.



شکل ۲-۲. خلاصه‌ای از روند ترشح انسولین و نقش کانال K-ATP در حالت سالم (a) و حالت جهش یافته در جهت کسب عملکرد (b). a) در شرایط طبیعی بعد از افزایش سطح گلوکز خون مراحل زیر به ترتیب به منظور آزادسازی انسولین اتفاق می‌افتند. ۱) ورود گلوکز با مکانیسم انتشار تسهیل شده عمدتا ازطریق ناقل GLUT1 و GLUT3 و به میزان کمی GLUT2 به داخل سلول بتا. ۲) فسفریلاسیون گلوکز توسط گلوکوکیناز. ۳) ورود گلوکز فسفریله به مسیرهای اکسیداسیون هوازی در داخل میتوکندری به منظور تولید ATP و رها شدن آن به سیتوپلاسم سلول. ۴) اتصال ATP به کانال پتاسیم و بسته شدن آن. ۵) القای تغییر در وضعیت بار غشای سلول بتا. ۶) باز شدن کانال کلسیم و ورود کلسیم به داخل سلول. ۷) افزایش غلظت کلسیم سبب فعال شدن پروتئین کیناز C شده و در نهایت سبب اگزوسیتوز انسولین به جریان خون می‌شود. b) موتاسیون منجر به کسب عملکرد در ژن KCNJ11 سبب می‌شود، به دلیل عدم اتصال کانال پتاسیمی به ATP کانال بسته نشده و به دنبال آن تغییر در بار غشا سلول صورت نگیرد و در نهایت به دلیل باز نشدن کانال کلسیمی ترشح انسولین اتفاق نیفتد.

سایر ژن‌های غیر HLA

از دیگر ژن‌های مهم مستعدکننده برای ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌توان به ژن AIRE بر روی کرموزوم ۲۱ اشاره کرد. جهش‌هایی در این ژن، بیان اتوآنتی‌ژن‌ها از جمله انسولین را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

1. Gain of Function
2. Loss of Function

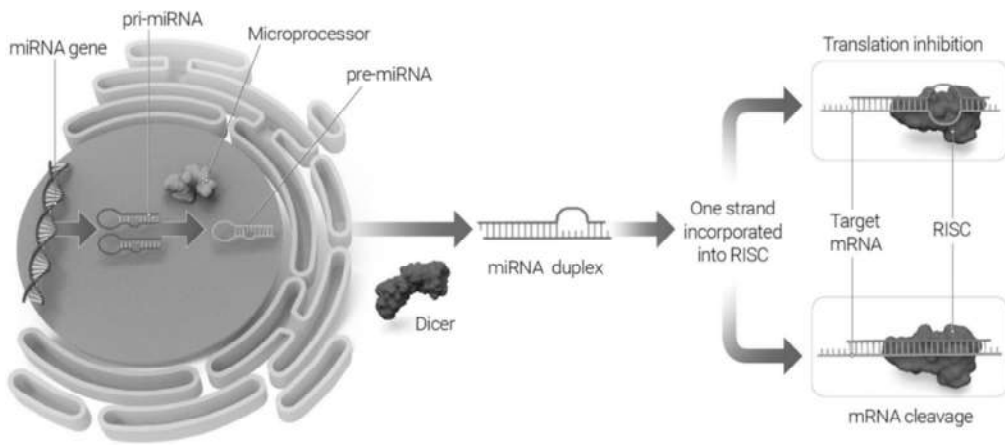
جهش در ژن FoxP3 [1] که فاکتور رونویسی مهم در تکامل سلول‌های T تنظیمی است نیز در بروز خودایمنی‌ها می‌تواند بسیار پر اهمیت باشد. واریانت‌هایی در ژن فاکتور رونویسی STAT3 که در تنظیم تولید بسیاری از سایتوکاین‌ها نقش دارد با بروز دیابت ملیتوس نوع یک در سنین پایین‌تر ارتباط دارد. همچنین نقص در مسیر سیگنالینگ SIRP / CD47 [2] سبب افزایش فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و تخریب سلول‌های بتا می‌گردد. سیگنال‌رسانی مسیر SIRP / CD47 می‌تواند به صورت ترانس و سیس با لیگاندهایشان صورت بگیرد. CD47 با مکانیسم ناشناخته‌ای سیگنال‌رسانی کلسیم در سلول‌های بتا را کنترل کرده و باعث افزایش اتصالات سلولی و ترشح انسولین می‌گردد.

عوامل محیطی



عدم بروز دیابت ملیتوس نوع یک در دو قلوهای همسان به‌طور همزمان، تفاوت در میزان خطر ابتلا به بیماری در بین جمعیت‌های مختلف با ژنتیک مشابه و از یک نژاد و افزایش میزان ابتلا به این بیماری در دهه‌های گذشته، نشان‌دهنده‌ی نقش عواملی علاوه بر عامل ژنتیک در بروز دیابت ملیتوس نوع یک است. عوامل محیطی به طرق مختلفی باعث ایجاد اختلال در تولرانس و شکل‌گیری پاسخ‌های سیستم ایمنی در افراد مستعد به لحاظ ژنتیکی می‌گردند. به‌طور کلی عوامل محیطی شامل موارد زیر است؛

1. Forkhead Transcription Factors
2. Signal-Regulatory Protein



شکل ۶-۲. مراحل تولید و عملکرد miRNA. در داخل هسته بعد از رونویسی از ژن miRNA توسط RNA پلی‌مراز II، Pri-miRNA ایجاد می‌شود. Pri-miRNA توسط یک مجموعه microprocessor به نام Drosha- DGCR8 ، miRNA اولیه (Pre-miRNA) را به وجود می‌آورد. Pre-miRNA توسط اکسپورتین ۵ از هسته عبور کرده و در سیتوپلاسم توسط آنزیم دایسر مورد پردازش قرار می‌گیرد. در نهایت یکی از دو رشته miRNA انتخاب شده و با اتصال به پروتئین AGO کمپلکس RISC را به وجود می‌آورد. این کمپلکس با اتصال به mRNA هدف در برخی مواقع سبب مهار ترجمه و در برخی مواقع سبب القای برش در آن می‌شود.

افزایش و کاهش بیان miRNAها با بروز بیماری‌های مختلفی از جمله لیکن پلان دهان (OLP[1]) که به‌عنوان یک بیماری خودایمن مزمن است ارتباط دارد. در بیماران مبتلا به لیکن پلان بیان $miR-146a$ و $miR-155$ افزایش می‌یابد. در ژنوم استخراج شده از سلول‌های T تنظیمی (Treg) بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک $miR-510$ افزایش و $miR-342$ و $miR-191$ نسبت به افراد سالم کاهش یافته است (جدول ۵-۲). مقایسه سطح بیان miRNAهای سلول‌های Treg با سایر سلول‌های T، افزایش بیان $miR-146a$ و کاهش بیان هشت miRNA (b۲۰، ۳۱، a۹۹، ۱۰۰، b۱۲۵، ۱۵۱، ۳۵۵، ۳۶۵) اختصاصی را در سلول‌های Treg نشان می‌دهد. اخیرا نشان داده شده بیان $miR-146$ در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک کاهش می‌یابد که با افزایش تیتر اتوآنتی‌بادی GADA در بیماران همراه است. در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک بیان ژن پروتئین‌های دخیل در مسیر خارج سلولی آپوپتوز مثل FAS[2]، FASL[3] و TRAIL[4] در سلول‌های $T-CD_8^+$ خودواکنشگر کاهش می‌یابد. به عبارتی کاهش در بیان ژن‌های فوق با افزایش miRNAهای دخیل در کنترل این ژن‌ها مثل $miR-98$، $miR-23b$ و $miR-590-5p$ مرتبط می‌باشد (فصل ۳ را ببینید). در سلول‌های تک هسته‌ای

1. Oral Lichen Planus
2. Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 6 (CD95)
3. Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 6 (CD178)
4. TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand

(مونوسیت و لنفوسیت) خون محیطی بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک میزان بیان miR – 21a و miR – 93 کاهش یافته در حالی که در لنفوسیت‌ها سطح miR – 326 افزایش می‌یابد (جدول ۵-۲). گیرنده ویتامین D (VDR) و هومولوگ ویروس انکوژن اریتروبلاستوزیس E26 (Ets1) از جمله ژن‌های هدف miR – 326 می‌باشند. پلی‌مورفیسم‌های rs2910164 و rs767649 به ترتیب در ژن‌های miR – 146a و miR – 155 سبب کاهش استعداد ابتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌شوند.

جدول ۵-۲. تغییرات بیان miRNAها در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک.

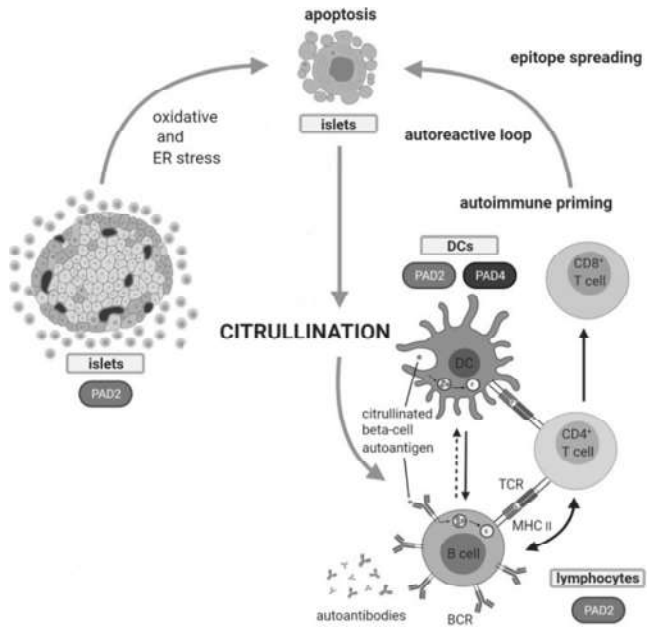
توالی مورد مطالعه	سلول مورد مطالعه	نتایج
کل ژنوم	سلول‌های T تنظیمی	افزایش miR – 510 کاهش miR – 342 و miR – 191
کل ژنوم	سلول‌های $T-CD_8^+$	افزایش miR – 98، miR – 23b و miR – 590
miR – 326	لنفوسیت‌ها	افزایش miR – 326
miR – 21a + miR – 93	سلول‌های تک هسته‌ای	کاهش miR – 21a و miR – 93
کل ژنوم	سلول‌های تک هسته‌ای	کاهش miR – 146

افزایش و کاهش بیان miRNAها می‌تواند بیان ژن‌های دخیل در فعال‌سازی و مهار سلول‌های ایمنی را تحت تاثیر قرار داده و بدین ترتیب سبب شروع و پیشرفت بیماری شود.

miRNAها همچنین در بروز عوارض ثانویه دیابت مثل نفروپاتی نیز می‌توانند نقش داشته باشند. بیان miR – 21، miR – 135a، miR – 192، miR – 200b / c، miR – 214 و miR – 377 در سلول‌های کلیوی بیماران دیابتی با گذر زمان افزایش یافته و منجر به هایپرتروفی و فیبروز می‌گردد. TGF-β با القای miR – 200b / c سبب فعال شدن مسیر سیگنالینگ PI3K – Akt شده که هایپرتروفی گلومرولی مزانشیال را به دنبال دارد. برخی از miRNAها نیز در سلول‌های کلیوی بیماران مبتلا به T1DM با گذر زمان کاهش یافته و احتمالا در جلوگیری از بروز نفروپاتی نقش دارند. یک مثال شناخته شده در این مورد کاهش سطح miR – 25 می‌باشد که سبب القای استرس اکسیداتیو در سلول‌های مزانشیال می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در miR – 146a با کاهش بلوغ این miRNA باعث افزایش احتمال بروز نفروپاتی و رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع یک می‌گردند. علاوه بر این، تغییرات در میزان بیان miRNAها در سلول‌های بتا با بروز T1DM ارتباط دارد. به‌عنوان مثال افزایش بیان miR – 375 و miR – 7 به ترتیب در تمایز سلول‌های بتا و ترشح انسولین نقش دارد.

در پایان، تغییر در میزان بیان miRNAs‌ها می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر در بررسی روند پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد (فصل ۶ را ببینید). برای مثال miR – 146a، miR – 146b، miR – 150، miR – 155، miR – 125a – 5p و miR – 223 همگی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) افزایش می‌یابند اما تنها miR – 125a – 5p در پاسخ به درمان تغییر قابل توجهی داشته و می‌توان از آن به‌عنوان نشانگری جهت بررسی سیر درمان استفاده نمود.

پپتیدهای سیترولینه به مولکول‌های HLA-I و HLA-II توانایی اتصال دارند. در دیابت ملیتوس نوع یک احتمالا فقط بر علیه پروتئین سیترولینه GRP78 اتوآنتی‌بادی تولید می‌شود.

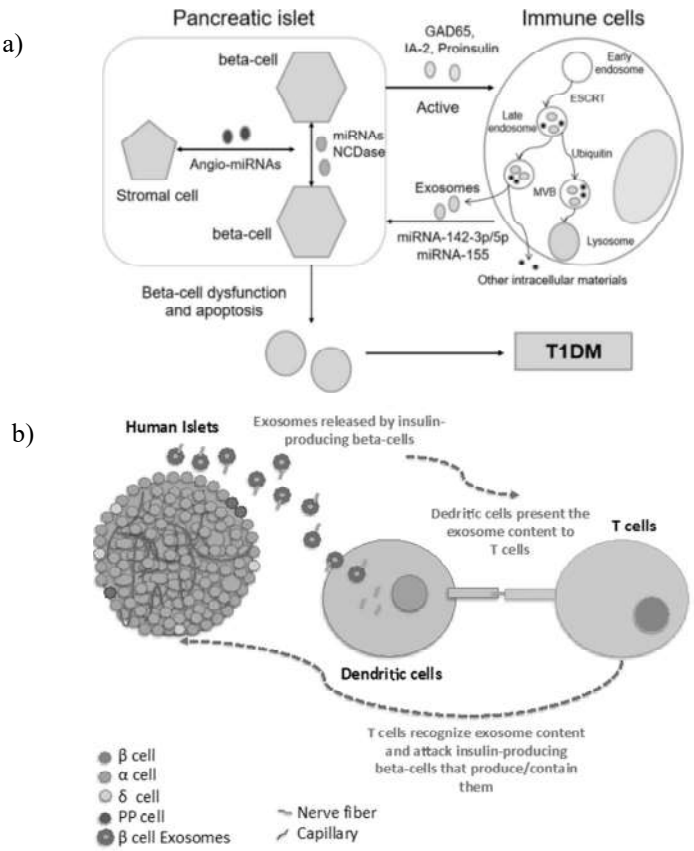


شکل ۴-۳. نقش سیترولینه شدن در ایمونوپاتوژنز دیابت ملیتوس نوع یک. اتوآنتی‌ژن‌های دیابت ملیتوس نوع یک در سلول‌های بتا و سلول‌های ایمنی مثل ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک سیترولینه می‌شوند. پپتیدهای سیترولینه توسط سلول‌های دندریتیک به سلول‌های $T\text{-}CD4^+$ خودواکنشگر جهت فعال‌سازی آن‌ها عرضه می‌شود. سلول‌های $T\text{-}CD4^+$ جهت فعال شدن کامل سلول‌های $T\text{-}CD8^+$ خودواکنشگر به آن‌ها کمک کرده و این سلول‌ها سبب القای آپوپتوز در سلول‌های بتا می‌شوند. سلول‌های B خودواکنشگر نیز با کمک سلول‌های $T\text{-}CD4^+$ برعلیه پپتیدهای سیترولینه اتوآنتی‌بادی تولید می‌کنند.

اگزوزوم

اگزوزوم‌ها وزیکول‌هایی با قطر ۳۰ تا ۲۰۰ نانومتر هستند که به دلیل ترشح از سلول اگزوزوم نامیده می‌شوند. این وزیکول‌ها از انواع سلول‌ها منشا گرفته و در مایعات مختلف بدن مثل سرم، بزاق و ادرار یافت می‌شوند. اگزوزوم‌ها در برقراری ارتباط و انتقال بیومولکول‌ها (پروتئین، لیپید، اسید نوکلئیک) بین سلول‌ها نقش دارند و علاوه بر عملکرد فیزیولوژیک در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها نظیر سرطان‌ها، عفونت‌های ویروسی و بیماری‌های خودایمن نقش دارند. سلول‌های جزیره‌ای همانند سایر سلول‌ها از طریق اگزوزوم‌ها بایکدیگر در ارتباط می‌باشند. سلول‌های بتا و سایر سلول‌های جزیره‌ای اگزوزوم‌هایی را ترشح می‌کنند که آنالیز محتویات آن‌ها حاکی از وجود رونوشت انسولین، انسولین، پپتید C، GAD65 و میزان کمی هورمون گلوکاگون در این اگزوزوم‌ها می‌باشد. سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب باعث ترشح اگزوزوم‌هایی با محتوی miRNA متفاوت از سلول‌های بتا نسبت به

زمانی که با این سایتوکاین‌ها مواجه نشده‌اند، می‌شوند. اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بتا مواجه شده با سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب سبب القای آپوپتوز در سلول‌های بتا گیرنده این اگزوزوم‌ها می‌شوند (شکل ۵-۳). اتوآنتی‌ژن‌هایی مثل پروانسولین و GAD65 در قالب اگزوزوم توسط سلول‌های بتا ترشح شده و سلول‌های ایمنی مثل سلول‌های DC بعد از برداشت این اگزوزوم‌ها، محتویات پروتئینی آن‌ها را به سلول‌های T خودواکنشگر عرضه می‌کنند (شکل ۵-۳). سلول‌های DC همچنین اگزوزوم‌هایی با محتویات miRNA-142-3P/5P و miRNA-155 را ترشح می‌کنند که منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های بتا و القای آپوپتوز در این سلول‌ها می‌شود.



شکل ۵-۳. اگزوزوم‌ها و بروز دیابت ملیتوس نوع یک. a) اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بتا سبب القای ترشح اگزوزوم‌هایی با محتویات miRNA-142-3P/5P و miRNA-155 از سلول‌های ایمنی شده که سبب القای آپوپتوز در سلول‌های بتا می‌شوند. همچنین سلول‌های بتا با ترشح اگزوزوم‌هایی با سلول‌های استرومایی و دیگر سلول‌های بتا در ارتباط‌اند. b) سلول‌های دندریتیک بعد از برداشت اگزوزوم‌های ترشح شده از سلول‌های بتا محتویات پروتئینی آن‌ها را به سلول‌های T خودواکنشگر عرضه و آن‌ها را فعال می‌کنند. سپس سلول‌های T فعال شده به سلول‌های بتا ترشح‌کننده اگزوزوم حمله کرده و با القای آپوپتوز سبب مرگ سلول‌های بتا می‌شوند.

تقلید مولکولی و فلور نرمال روده

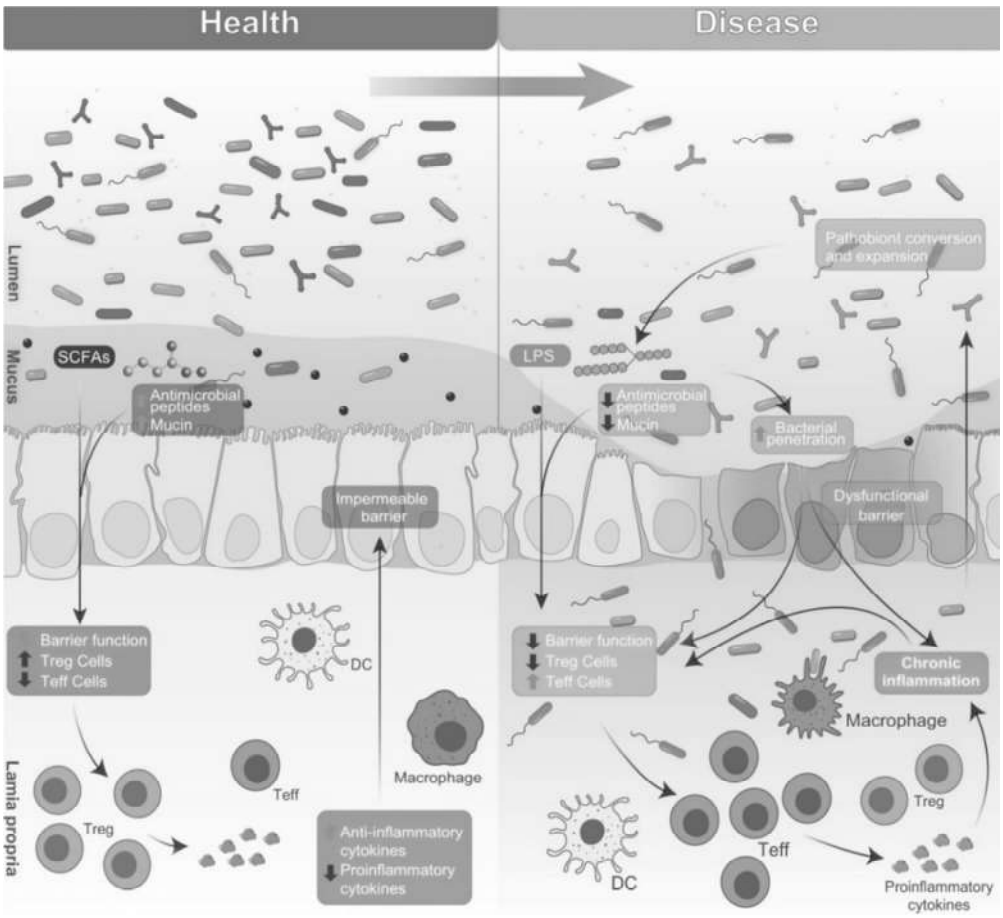
برخی از پروتئین‌های ویروس‌های پاتوژن مثل کوکساکی B و باکتری‌های فلور نرمال روده (فصل ۲ را ببینید) به واسطه تشابه با آنتی‌ژن‌های سلول‌های بتا (تقلید مولکولی) به صورت غیراختصاصی سبب فعال شدن سلول‌های T خودواکنشگر و بروز بیماری‌های خودایمن از جمله دیابت ملیتوس نوع یک می‌گردند.

به دلیل مواجه روده با طیف وسیعی از مواد غذایی الگوی پاسخ‌های ایمنی در روده معمولا مهاری و تنظیمی می‌باشد. سلول‌های ایمنی ذاتی حاضر در لامینا پروپریا (لایه زیر مخاطی) برخلاف سایر نواحی آستانه تحمل بالایی داشته و سریعا تحریک نمی‌شوند. باکتری‌ها جمعیت اصلی فلور نرمال روده را تشکیل داده و به واسطه آنتی‌ژن‌های ساختاری و متابولیت‌های ترشحی‌شان الگوی پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کنند. باکتری‌های روده با ترشح متابولیت‌هایی مثل اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFA) نظیر بوتیرات و پروپیونات و تحریک ضعیف سیستم ایمنی سبب القای تمایز سلول‌های iTreg می‌شوند. این باکتری‌ها با تاثیر بر سلول‌های اپیتلیال روده سبب تحریک ترشح موسین از این سلول‌ها شده که لایه موکوزی پوشاننده سطح مخاطی را تشکیل می‌دهد (شکل ۶-۳). همچنین باکتری‌های فلور نرمال روده با تاثیر بر سلول‌های پانِت لایه مخاطی سبب ترشح پپتیدهای ضدمیکروبی از این سلول شده و بدین ترتیب از رشد باکتری‌های پاتوژن جلوگیری می‌کنند.

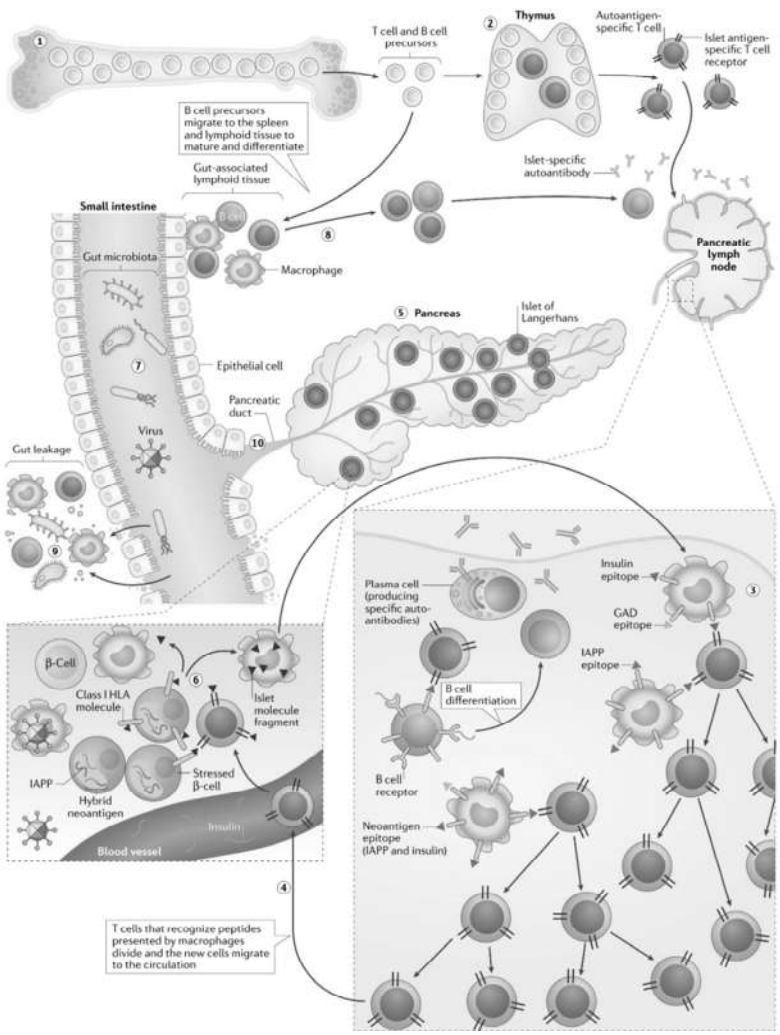
الگوی جمعیت باکتری‌های لومن روده ممکن است تحت تاثیر عوامل مختلفی نظیر مصرف برخی داروها مثل آنتی‌بیوتیک تغییر کند. تغییر توازن باکتری‌های روده سبب می‌شود یکپارچگی اتصالات سلول‌های اپیتلیالی روده کاهش یافته و نفوذپذیری آن افزایش یابد. بدین ترتیب با افزایش ورود باکتری‌ها یا اجزای آن‌ها به قسمت لامینا پروپریا این باکتری‌ها توسط سلول‌های ایمنی ذاتی مثل سلول‌های دندریتیک برداشت می‌شوند (شکل ۶-۳). سلول‌های دندریتیک در غدد لنفاوی مزانتریک به واسطه مولکول‌های HLA-II پپتیدهای ایمونوژنیک مشتق از آنتی‌ژن‌های باکتری‌های روده‌ای را به منظور تحریک سلول‌های $T\text{-}CD4^+$ و $T\text{-}CD8^+$ خودواکنشگر مبتدی عرضه کرده و سبب تکثیر و تمایز این سلول‌ها می‌شوند. سلول‌های $T\text{-}CD8^+$ خودواکنشگر اجرایی بعد از مهاجرت به پانکراس سبب القای آپوپتوز در سلول‌های بتا می‌شوند. عامل برهم‌زننده توازن باکتری‌های فلور نرمال روده در بیماران جمعیت‌های مختلف به واسطه تفاوت‌های ژنتیکی و عادات اجتماعی نظیر نوع تغذیه، ورزش و شرایط جغرافیایی متفاوت است. اما آنچه مسلم است الگوی باکتری‌های فلور نرمال روده در بیماران مبتلا به T1DM در مقایسه با افراد سالم متفاوت است. بنابراین درمان‌های مبتنی بر تغییر در فلور نرمال روده (فصل ۶ را ببینید) مثل مصرف پروبیوتیک و پیوند مدفوع (FMT[1]) می‌تواند الگوی پاسخ‌های ایمنی را تغییر داده و پیشرفت بیماری را کند و یا مهار کند.

به‌طور کلی در هر چهار فرضیه مطرح در بروز دیابت ملیتوس نوع یک، حضور سلول‌های T خودواکنشگر مشهود و بارز است (شکل ۷-۳). سلول‌های T خودواکنشگر در اثر فرار از گزینش مرکزی در تیموس ایجاد می‌شوند. گزینش مرکزی مجموعه از مراحل را شامل می‌شود که به سلول‌های T طبیعی و سالم اجازه خروج از تیموس را داده و سلول‌های T خودواکنشگر را حذف می‌کند (فصل ۴ را ببینید). فرار سلول T خودواکنشگر از گزینش مرکزی و ورود به جریان خون زمینه را برای بروز بیماری فراهم می‌کند. اما برای آن‌که سلول‌های T خودواکنشگر بتوانند فعال شده و باعث بیماری شوند نیازمند عرضه اتوآنتی‌ژن‌ها یا نئوآنتی‌ژن‌های منشا گرفته از سلول‌های بتا (مرگ خود به خودی یا بروز نئوآنتی‌ژن) و یا آنتی‌ژن‌های منشا گرفته از عفونت‌های ویروسی و فلور نرمال روده (تقلید مولکولی) توسط سلول‌های APC (سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ) می‌باشند.

1. Fecal Microbiota Transplantation



شکل ۶-۳. فلور نرمال روده در شرایط سالم و بیماری. در شرایط سالم باکتری‌های روده با تولید متابولیت‌هایی مثل SCFA سبب القای تولید موسین از سلول‌های اپیتلیال روده می‌شوند. باکتری‌های فلور نرمال با القای تولید سایتوکاین‌هایی مثل IL-22 از سلول‌های ایمنی سبب تحکیم اتصالات سلول‌های اپیتلیالی و کاهش نفوذپذیری آن می‌شوند. در شرایط بیماری به دنبال تغییر در توازن باکتری‌های فلور نرمال روده تولید موسین از سلول‌های اپیتلیالی کاهش یافته بدین ترتیب لایه موکوزی نازک‌تر شده و سطح اپیتلیالی در دسترس قرار می‌گیرد. همچنین برهم خوردن توازن باکتری‌های فلور نرمال روده سبب کاهش فراوانی سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌های مهاری IL-10 و ترمیمی IL-22 و افزایش نفوذپذیری لایه اپیتلیالی و تولید سایتوکاین‌های پیش برنده التهاب می‌شود. به دنبال کاهش تولید پپتیدهای ضدمیکروبی، فرصت برای رشد باکتری‌های بیماری‌زا فراهم می‌گردد. با ورود باکتری‌ها به لایه زیر مخاطی (لامیناپروپریا) برداشت آن‌ها توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ جهت عرضه و فعال‌سازی سلول‌های T خودواکنشگر افزایش می‌یابد.



شکل ۷-۳. طرح کلی از هر سه فرضیه برای بروز دیابت ملیتوس نوع یک. ۱ و ۲) تولید و بلوغ لنفوسیت‌های T در مغز استخوان و تیموس و فرار سلول‌های T خودواکنشگر از گزینش مرکزی در تیموس و ورود به جریان خون. ۳) عرضه اپی‌توپ‌هایی از اتوآنتی‌ژن‌های انسولین و GAD و نئوآنتی‌ژن IAAP توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژ) به سلول‌های T خودواکنشگر. سلول‌های +T-CD4 خودواکنشگر از قبل فعال شده به لنفوسیت‌های B جهت تولید اتوآنتی‌بادی در غدد لنفاوی نزدیک به پانکراس کمک می‌کنند. ۴) مهاجرت سلول‌های T خودواکنشگر فعال از طریق عروق خونی از غدد لنفاوی به پانکراس. ۵ و ۶) القای آپوپتوز در سلول‌های بتا به واسطه شناسایی HLA-I توسط سلول‌های +T-CD8 خودواکنشگر. ۷-۹) توازن باکتری‌های فلور نرمال روده تحت تاثیر عواملی نظیر مصرف دارو بر هم خورده و آنتی‌ژن‌های باکتری‌های روده توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن برداشت می‌شوند. پپتیدهایی مشتق از آنتی‌ژن‌های باکتری‌های روده در غدد لنفاوی مزانتریک و ناحیه پانکراس به سلول‌های T خودواکنشگر عرضه شده و مراحل ۳ تا ۶ تکرار می‌شوند. ۱۰) عوامل ویروسی مثل کوکساکی B از طریق مجاری پانکراسی به جزایر لانگرهانس انتشار یافته و سبب القای مرگ در سلول‌های بتا و تکرار مراحل ۳ تا ۶ می‌شوند.

آنتی‌ژن (ژن)	موقعیت	توالی	HLA
	391-410	LLLLDVAPLSLGLETAGGVM	Class II
	421-440	PTKQTQIFTTYSDNQPGVLI	Class II
	497-516	KANKITITNDKGRLSKEEIE	Class II
	512-531	KEEIERMVQEAEKYKAEDEV	Class II
IA-2 (PTPRN)	142-159	LQDIPTGSAPAAQHRLPQ	DQ8
	197-209	PSLSYEPALLQPY	Class II
	198-216	SLSYEPALL(Q→E)PYLFH(Q→E)FGS	DQ8
	264-284	LPGPSPAQLFQDSGLLYLAQE	DR4
	293-311	VPRLPEQGSSSRAEDSPEG	DQ
	318-333	GDRGEKPASPAVQPDA	DQ
	319-342	DRGEKPASPAVQPDAALQRLAAVL	DR3
	349-388	SPLGQSQPTVAGQPSARPAAEEYGYIVTD QKPLSLAAGVK	DR3
	467-382	AAEEYGYIVTD(Q→E)KPLS	DQ8
	490-502	LEILAEHVHMSSG	Class II
	502-514	GSFINISVVGPAL	Class II
	523-536	QNLSLADVT(Q→E)(Q→E)AGL	DQ8
	545-562	TGL(Q→E)IL(Q→E)TGVG(Q→E)REEAAA	Class II
	545-562	TGL(Q→E)IL(Q→E)TGVG(Q→E)REEAAA	DQ8
	575-587	RSVLLTLVALAGV	Class II
	601-618	RQHARQQDKERLAALGPE	DQ8
	608-620	DKERLAALGPEGA	Class II
	616-633	GPEGAHGDTTFEYQDLCR	DQ8
	646-663	EGPPEPSRVSSVSSQFSD	DQ8
	654-674	VSSVSSQFSDAAQASPSSHSS	DR4
	657-674	VSSQFSDAAQASPSSHSS	DR04:01
	661-678	FSDAAQASPSSHSSTPSW	DQ8
	685-700	ANMDISTGHMILAYME	DR4
	709-731	LAKEWQALCAYQAEPNTCATAQG	DR04:01
	709-733	LAKEWQALCAYQAEPNTCATAQGEG	DR04:01
	709-736	LAKEWQALCAYQAEPNTCATAQGEGNIK	Class II
	713-728	WQALCAYQAEPNTCAT	DR4
	717-727	CAYQAEPNTCATA	Class II
	721-738	AEPNTCATAQGEGNIKKN	DQ8
	745-760	PYDHARIKLKVESSPS	DR4
	551-570	IKLKVESSPSRSDYINASPI	DR04:01
	552-575	KLKVESSPSRSDYINASPIIEHDP	Class II
	552-575	KLKVESSPSRSDYINASPIIEHDP	DR4
	766-783	NASPIIEHDPRMPAYIAT	DQ8
	778-790	PAYIATQGPLSHT	Class II
	787-802	LSHTIADFWQMVWESG	DR4
	793-808	DFWQMVWESGCTVIVM	DR4
	793-817	DFWQMVWESGCTVIVMLTPLVEDGV	Class II
	797-809	MVWESGCTVIVML	Class II
	797-817	MVWESGCTVIVMLTPLVEDGV	DR04:01
	799-814	WESGCTVIVMLTPLVE	DR3-DQ2
	799-814	WESGCTVIVMLTPLVE	DR4
	803-815	CTVIVMLTPLVED	Class II

آنتی‌ژن (ژن)	موقعیت	توالی	HLA
	804-816	TVIVMLTPLVEDG	Class II
	805-817	VIVMLTPLVEDGV	Class II
	805-820	VIVMLTPLVEDGVKQC	DR3-DQ2
	805-820	VIVMLTPLVEDGVKQC	DR4
	826-843	DEGASLYHVYEVNLVSEH	DQ8
	830-842	SLYHVYEVNLVSE	Class II
	831-850	LYHVYEVNLVSEHIWCEDFL	DP04:01
	841-856	SEHIWCEDFLVRSFY	DR3-DQ2
	841-856	SEHIWCEDFLVRSFY	DR4
	841-860	SEHIWCEDFLVRSFYLKNVQ	DP04:01
	841-860	SEHIWCEDFLVRSFYLKNVQ	DR4
	845-860	WCEDFLVRSFYLKNVQ	DR4
	847-862	EDFLVRSFYLKNVQTQ	DR3-DQ2
	847-862	EDFLVRSFYLKNVQTQ	DR4
	853-872	SFYLKNVQTQETRTLTQFHF	DR4
	854-866	FYLKNVQTQETRT	Class II
	854-872	FYLKNVQTQETRTLTQFHF	DR04:01
	889-904	DFRRKVNKCYRGRSCP	DR4-DQ8
	918-930	TYILIDMVLNRMA	Class II
	919-934	YILIDMVLNRMAKGVK	DR3-DQ2
	919-934	YILIDMVLNRMAKGVK	DR4
	931-948	KGVKEIDIAATLEHVRDQ	DQ8
	933-945	VKEIDIAATLEHV	Class II
	955-975	SKDQFEFALTAVAEEVNAILK	DR04:01
	957-969	DQFEFALTAVAEE	Class II
	959-974	FEFALTAVAEEVNAIL	DR4
	961-979	FALTAVAEEVNAILKALPQ	DQ8
IAPP (IAPP)	65-84	VGSNTYGK(R→Cit)NAVEVLK(R→Cit)EPL	Class II
	65-84	VGSNTYGK(R→Cit)NAVEVLK(R→Cit)EPL	DQ8
ICA69 (ICA1)	36-47	AFIKATGKKEDE	Class II
IGRP (G6PC2)	13-25	QHLQKDYRAYYTF	DR03:01
	17-36	KDYRAYYTFLNFMSNVGDPR	DR04:01
	23-35	TFLNFMSNVGDP	DR04:01
	177-196	HQVILGVIGGMLVAEAFEHT	Class II
	226-238	RVLNIDLLWSVPI	DR03:01
	241-260	KWCANPDWIHIDTTPFAGLV	DR04:01
	241-260	KWCANPDWIHIDTTPFAGLV	Class II
	247-259	DWIHIDTTPFAGL	DR04:01
	305-324	QLYHFLQIPTHEEHLFYVLS	DR
INS	1-15	MALWMRLLPLLALLA	DQ8
	1-16	MALWMRLLPLLALLAL	Class II
	1-24	MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAA	DQ8
	1-24	MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAA	DQ6
	5-20	MRLLPLLALLALWGPD	Class II
	8-23	LPLLALLALWGPDPAA	DQ8
	9-24	PLLALLALWGPDPAAA	Class II
	9-28	PLLALLALWGPDPAAAFVNQ	DRB4

پیوست پنجم

آمینواسیدهای پاکت‌های اتصالی در آلل‌های مستعدکننده و محافظتی

جدول ۸-۷. ویژگی‌های آمینواسیدهای مهم ناحیه P1 در آلل‌های مستعدکننده و محافظتی HLA-DQ به دیابت ملیتوس نوع یک.

Susceptible	DQ (α1*03:01, β1*03:02)						DQ (α1*05:01, β1*02:01)					
P1	β82	β86	α24	α52	α53	α54	β82	β86	α24	α52	α53	α54
Amino acid	N	E	H	R	R	F	N	E	H	R		F
Mass	114	129	137	156	156	147	114	129	137	156		147
PKa		4.2	6	12.5	12.5			4.2	6	12.5		
Charge	=	-	+	+	+	=	=	-	+	+		=
Protective	**DQ (α1*05:01, β1*03:01)**						**DQ (α1*01:02, β1*06:02)**					
P1	β82	β86	α24	α52	α53	α54	β82	β86	α24	α52	α53	α54
Amino acid	N	E	H	R		F	N	A	H	G	G	F
Mass	114	129	137	156		147	114	71	137	57	57	147
PKa		4.2	6	12.5					6			
Charge	=	-	+	+		=	=	=	=	=	=	=

- : بار خنثی، +: بار مثبت و -: بار منفی. در ناحیه P1 آلل‌های محافظتی در مقایسه با آلل‌های مستعدکننده، تبدیل گلوتامیک اسید به اسید آمینه غیرقطبی آلانین در موقعیت β86 و تبدیل اسید آمینه بازی آرژنین به آمینواسید غیرقطبی گلایسن در موقعیت α52 دیده می‌شود، حضور آمینواسیدهای باردار در این ناحیه سبب افزایش میل پیوندی ناحیه P1 نسبت به پپتید می‌شود.

جدول ۹-۷. ویژگی‌های آمینواسیدهای مهم ناحیه P4 در آلل‌های مستعدکننده و محافظتی HLA-DQ به دیابت ملیتوس نوع یک.

Susceptible	**DQ (α1*03:01, β1*03:02)**						**DQ (α1*05:01, β1*02:01)**					
P4	β13	β26	β28	β74	β78	α9	β13	β26	β28	β74	β78	α9
Amino acid	G	L	T	E	V	Y	G	L	S	A	V	Y
Mass	57	113	101	129	99	163	57	113	87	71	99	163
PKa				4.2		10.1						10.1
Charge	=	=	=	-	=	=	=	=	=	=	=	=
Protective	**DQ (α1*05:01, β1*03:01)**						**DQ (α1*01:02, β1*06:02)**					
P4	β13	β26	β28	β74	β78	α9	β13	β26	β28	β74	β78	α9
Amino acid	A	Y	T	E	V	Y	G	L	T	E	V	C
Mass	71	163	101	129	99	163	57	113	101	129	99	103
PKa		10.1		4.2		10.1				4.2		8.3
Charge	=	=	=	-	=	=	=	=	=	-	=	=

-: بار خنثی، +: بار مثبت و -: بار منفی. در ناحیه‌ی P4 تبدیل اسید آمینه غیرقطبی لوسین به اسید آمینه قطبی تیروزین در موقعیت β26 و تبدیل اسید آمینه غیرقطبی آلانین به گلوتامیک اسید در موقعیت β74 سبب عملکرد محافظتی این ناحیه می‌شود. در ناحیه P4 حضور آمینواسیدهای غیرقطبی در موقعیت‌های مذکور سبب افزایش میل پیوندی ناحیه P4 به پپتید می‌گردد. این جابه جایی آمینواسیدی در β74 سبب تغییر قابل توجه در قطبیت و قدرت پیوند هیدروژنی حاصل از این ناحیه می‌شود.

جدول ۱۰-۷. ویژگی‌های آمینواسیدهای مهم ناحیه P6 در آلل‌های مستعدکننده و محافظتی HLA-DQ به دیابت ملیتوس نوع یک.

Susceptible	**DQ (α1*03:01, β1*03:02)**							**DQ (α1*05:01, β1*02:01)**						
P6	β9	β11	β30	β37	α11	α62	α65	β9	β11	β30	β37	α11	α62	α65
Amino acid	Y	F	Y	Y	N	N	V	Y	F	S	I	N	N	V
Mass	163	147	163	163	114	114	99	163	147	87	113	114	114	99
PKa	10.1		10.1	10.1				10.1						
Charge	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Protective	**DQ (α1*05:01, β1*03:01)**							**DQ (α1*01:02, β1*06:02)**						
P6	β9	β11	β30	β37	α11	α62	α65	β9	β11	β30	β37	α11	α62	α65
Amino acid	Y	F	Y	Y	N	N	V	F	F	Y	Y	N	N	V
Mass	163	147	163	163	114	114	99	147	147	163	163	114	114	99
PKa	10.1		10.1	10.1						10.1	10.1			
Charge	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=

=: بار خنثی، +: بار مثبت و -: بار منفی. تغییر آمینواسید ایزولوسین به تیروزین در موقعیت β37 در ناحیه P6 سبب عملکرد مهاری ناحیه P6 می‌شود. به عبارتی وقتی اسید آمینه غیرقطبی در این ناحیه از شیار HLA قرار می‌گیرد باعث افزایش میل پیوندی آلل به پپتید می‌شود.

جدول ۱۱-۷. ویژگی‌های آمینواسیدهای مهم ناحیه P9 در آلل‌های مستعدکننده و محافظتی HLA-DQ به دیابت ملیتوس نوع یک.

Susceptible	**DQ (α1*03:01, β1*03:02)**						**DQ (α1*05:01, β1*02:01)**					
P9	β57	β61	α68	α69	α72	α76	β57	β61	α68	α69	α72	α76
Amino acid	A	W	H	N	I	R	A	W	H	N	S	R
Mass	71	186	137	114	113	156	71	186	137	114	113	156
PKa					12.5				6		12.5	
Charge	=	=	+	=	=	+	=	=	+	=	=	+
Protective	**DQ (α1*05:01, β1*03:01)**						**DQ (α1*01:02, β1*06:02)**					
P9	β57	β61	α68	α69	α72	α76	β57	β61	α68	α69	α72	α76
Amino acid	D	W	H	N	S	R	D	W	H	N	I	R
Mass	115	186	137	114	87	156	115	186	137	114	113	156
PKa	3.9		6			12.5	3.9		6			12.5
Charge	-	=	+	=	=	+	-	=	+	=	=	+

- : بار خنثی، +: بار مثبت و -: بار منفی. در ناحیه P9 تبدیل آلانین غیرقطبی به آسپارتات اسیدی سبب کاهش میل پیوندی مولکول به پپتید می‌شود. زمانی که ناحیه P1 بازی و یا اسیدی باشد و نواحی P4، P6 و P9 غیرقطبی باشند پپتید با میل پیوندی بیش‌تری به شیار HLA متصل خواهد شد.

واژه‌نامه

الف

آپوپتوز: مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌باشد که می‌تواند تحت تاثیر فرایندهای داخل سلول یا بـه واسـطه القـا بـه وسیله سلول‌های دیگر اتفاق بیفتد.

آپنه: قطع موقت تنفس به هر علتی را آپنه می‌گوینـد. در هنگام آپنه عضلات تنفسی هیچ گونه حرکتـی نداشـته و حجم ریه ثابت است.

اپی‌توپ: به توالی از آنتی‌ژن کـه توسـط سیسـتم ایمنـی شناسایی شده و برعلیه آن پاسخ ایمنی شکل مـی‌گیـرد، اپی‌توپ گفته می‌شود.

اتوآنتی‌بادی: آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه آنتی‌ژن‌های خـود فرد ایجاد می‌شوند. التهاب : فرایندی که در اثـر فراخـوان سلول‌ها و سایر عوامل ایمنی به موضع، شکل می‌گیرد.

اسمولالیته: تعداد اسمول (اسـمول برابـر بـا تعـداد مـول حل‌شونده دخیل در ایجاد فشار اسـمزی اسـت) در جـرم (یـک کیلوگرم) حلال است و با واحد اسمول بـر کیلـوگرم (Osm/kg) نمایش داده می‌شود.

افتالموپلژی: به ضعیف یا فلـج شـدن عضـلات چشـمی گفته می‌شود.

آلل: به اشکال مختلف یک ژن که بر روی یک لوکوس یـا مکان در کروموزوم قرار می‌گیرند، آلل می‌گویند.

آنژیوژنز: به فرایند رگ‌زایی؛ گفته می‌شود.

انسولین: هورمون پپتیدی ترشح شده از سلول‌هـای بتـا که وظیفه تنظیم قند خون را برعهده دارد.

ایزوفرم: به اشکل مختلـف یـک پـروتئین ایزوفـرم گفته می‌شود.

ایلئوس: توقف جریان رو به جلـو و پیشـروی محتویـات روده به خاطر «انسداد»های مختلف است.

ایلئوس پارالیتیک: به آن ایلئوس فلجی نیز می‌گویند که طی آن روده مسدود نمی‌شود، بلکه به درسـتی حرکـت نمی‌کند و فرآیند عبور غذا مختل می‌شود.

ایمونوساپرسور: به عواملی کـه سـبب مهـار پاسـخ‌هـای ایمنی می‌شوند، ایمونوساپرسور گفته می‌شود.

اورتوتوپیک: به قـرار گـرفتن عضـو پیونـدی در جایگـاه آناتومی خودش پیوند اورتوتوپیک گفته می‌شود.

ب

برادی کاردی: اگر تعداد تپش قلب در هر دقیقه کم‌تر از محدوده طبیعی باشد به آن برادی کاردی گفته می‌شود.

بولوس: یک بولوس عبارت است از یک دوز بزرگ از یک دارو که در شرایطی اورژانسی به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود.

پ

پانکراس: عضوی در بدن که دارای دو بخش درون‌ریز و برون‌ریز می‌باشد. بخش درون ریز هورمون‌های انسولین و گلوکاگون را ترشح می‌کند و بخش برون‌ریز آن با ترشح آنزیم‌هایی مثل؛ آمیلاز در هضم غذا نقش دارد.

پروبیوتیک: باکتری‌ها و مخمرهای زنده‌ای که در تعدیل الگوی فلور نرمال روده نقش دارند. آن‌ها به‌عنوان مکمل‌های غذایی مصرف می‌شوند.

پروموتر: به نواحی از ژنوم گفته می‌شود که در فرایند شروع رونویسی دخیل است به عبارتی آنزیم RNA پلیمراز برای شروع رونویسی باید به پروموتر متصل شود.

پری‌بیوتیک: مواد غذایی مورد استفاده توسط باکتری‌های فلور نرمال روده با هدف بهبود تعادل باکتری‌های روده می‌باشند.

پست بیوتیک: به مواد حاصل از هضم پری بیوتیک‌ها و عملکرد پروبیوتیک‌ها پست بیوتیک گفته می‌شود. ویتامین‌های B و K و اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مثل بوتیرات، استات و پروپیونات نمونه‌ای از پست بیوتیک‌ها می‌باشند.

پلی‌اوریا: در بالینی به ادرار بیش از اندازه و زیاد اصطلاحا پلی‌اوریا گفته می‌شود که می‌تواند هم در دریابت شیرین و هم در دیابت بی‌مزه بارز گردد.

پلی‌مورفیسم: به وجود اشکال مختلفی از یک ژن در جمعیت‌های مختلف یک گونه اشاره دارد. (معمولا پلی‌مورفیسم تغییراتی در ژنوم را شامل می‌شود که بیماری‌زا نیستند).

پیوستگی ترجیحی ژنی: به تمایل آلل‌های قرار گرفته بر روی یک کروموزوم برای به ارث رسیدن باهم دیگر پیوستگی ترجیحی ژنی می‌گویند.

ت

تاکی‌پنه: به تعداد تنفس بیش از محدوده طبیعی (۱۲ تا ۲۰ بار در دقیقه) در دقیقه گفته می‌شود.

تاکی‌کاردی: اگر تعداد تپش قلب در هر دقیقه بیش‌تر از محدوده طبیعی باشد به آن تاکی‌کاردی گفته می‌شود.

تنفس کاسمال: نوعی الگوی تنفسی ناسالم است که بیمار تنفس‌های عمیق و سخت انجام می‌دهد این نوع تنفس اغلب همراه با اسیدوز متابولیک روی می‌دهد.

تقلید مولکولی: داشتن توالی‌هایی در آنتی‌ژن‌ها که دارای شباهت ساختاری با مولکول خاصی بوده و بدین ترتیب باعث برانگیختی سیستم ایمنی و ایجاد پاسخ ایمنی می‌شود.

تولرانس: عدم پاسخ به خود و برقراری هومئوستاز را تولرانس می‌گویند.

تلومر: نواحی انتهایی کروموزوم‌های خطی را، تلومر می‌گویند.

د

دی‌زیگوت: اشاره به وجود دو تخم (تخمک) دارد. (برای توصیف دو قلوهای ناهمسان به کار می‌رود).

دیورز اسموتیک: ادرارهایی که در نتیجه تغییرات فشار اسمزی اتفاق می‌افتند.

ز

زیگوت: به تخم حاصل از لقاح اسپرم و تخمک زیگوت گفته می‌شود.

ژ

ژنوتایپ: به تعیین ژنتیک کل یا قسمتی از ژنوم گفته می‌شود.

س

سانترومر: قسمتی از کروموزوم است که محل اتصال کروماتیدهای خواهری به یکدیگر می‌باشد.

سایتوتوکسوسیتی: به عمل کشتن سلول‌های هدف توسط سلول‌های ایمنی، سلول کشی یا اصطلاحا سایتوتوکسوسیتی گفته می‌شود.

سیترولینه شدن: به فرایندی که طی آن اسید آمینه آرژنین به اسید آمینه غیرمعمول سیترولین به واسطه آنزیم‌های آرژنین دِآمیناز تبدیل می‌شود، گفته می‌شود.

ف

فاگوسیتوز: به فرایند بلع آنتی‌ژن‌های ذره‌ای توسط سلول‌هایی نظیر؛ ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک گفته می‌شود.

فنوتایپ: به ویژگی‌های ظاهری اطاق می‌شود (به‌عنوان مثال؛ تفاوت در بیان مارکرهای متفاوت در سطح سلول‌های مختلف از جمله تفاوت‌های فنوتایپی می‌باشد).

گ

گونه‌های فعال اکسیژن(ROS): به اشکالی از اکسیژن که به دلیل داشتن الکترون‌های آزاد قابلیت واکنش با بسیاری از مولکول‌ها مثل؛ لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA را دارند.

گونه‌های فعال نیتروژن (RNS): به اشکالی از نتیروژن که به دلیل داشتن الکترون‌های آزاد قابلیت واکنش با بسیاری از مولکول‌ها مثل؛ لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA را دارند.

ل

لیپوزوم: وزیکول‌های کوچک و کروی شکل که از کلسترول و فسفولیپید تشکیل می‌شوند. لیپوزوم‌ها به دلیل اندازه و ویژگی آبگریزی و آبدوستی برای انتقال داروها و بیومولکول‌ها به کار می‌روند.

م

موبایل DNA: به توالی‌هایی در ژنوم که قابلیت حرکت دارند، موبایل DNA گفته می‌شود.

مونوزیگوت: اشاره به وجود یک تخم (تخمک) دارد (برای توصیف دوقلوهای همسان به کار می‌رود).

ن

نرموگلایسمی: به قند خون نرمال، نرموگلایسمی می‌گویند.

و

واریانت: به تغییرات دائمی ایجاد شده در یک ژن که سبب ایجاد دگر شکل‌های مختلف آن ژن می‌شود اصطلاحا واریانت گفته می‌شود. (واریانت‌های مختلف یک ژن می‌توانند طبیعی یا بیماری‌زا باشند).

ه

هاپلوتایپ: قسمتی از ژنوم که ژن‌های مختلف قرار گرفته در آن ناحیه با هم به ارث می‌رسند.

هایپوگلایسمی: به کاهش سطح قند خون از حد نرمال، هایپوگلایسمی می‌گویند.

هتروتوپیک: به قرار گرفتن عضو پیوندی در جایگاهی غیر از جایگاه آناتومی خودش پیوند هتروتوپیک گفته می‌شود.

هایپرگلایسمی: به افزایش سطح قند خون از حد نرمال، هایپرگلایسمی می‌گویند.

هپاتوسیت: به سلول‌های کبدی اصطلاحا هپاتوسیت می‌گویند.

واژه‌یاب

الف

آپنه ۱۰۵

اسمولالیته ۱۰۴

افتالموپلژی ۱۰۵

آنژیوژنز ۱۶

ایزوفرم ..... ۳۱، ۵۵، ۶۱

ایلئوس پارالیتیک ۹۲

اورتوتوپیک ..... ۱۱۰، ۱۱۱

ب

برادی کاردی ۱۰۵

بولوس ۱۰۴

پ

پروبیوتیک ۱۲۳

پری‌بیوتیک ۱۲۳

پیوستگی ترجیحی ژنی ۶۸

ت

تاکی‌پنه ۹۳

تاکی‌کاردی ۱۰۶

تلومر ۶۸

د

دایزیگوت ۲۷

دیورز اسموتیک ..... ۱۴، ۱۵، ۹۳، ۱۰۴

ژ

ژنوتایپ ۳۰

س

سانترومر ۶۸

سایتوتوکسوسیتی ..... ۳۱، ۵۲

سیترولینه شدن ۶۱

ف

فنوتایپ ۳۱

ک

کاسمال ۹۳

گ

گونه‌های فعال اکسیژن ..... ۱۶، ۵۸

ل

لیپوزوم ۱۱۶

م

مونوزیگوت ۲۷

ن

نرموگلایسمی ..... ۱۰۸، ۱۰۹

ه

هایپرگلایسمی ..... ۱۴، ۴۲، ۴۵، ۱۰۴

هایپوگلایسمی ..... ۱۰۰، ۱۰۴، ۱۰۶، ۱۱۰

هپاتوسیت ..... ۱۰۸، ۱۰۹

هتروتوپیک ..... ۱۱۰، ۱۱۱

منابع

1. Loscalzo JF, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21th ed. New York: McGraw-Hill; 2022.
2. Robert M. et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
3. Dariya B, et al. Pathophysiology, Etiology, Epidemiology of Type 1 Diabetes and Computational Approaches for Immune Targets and Therapy. Critical Reviews™ in Immunology. 2019;39(4).
4. Haak T, et al. Therapy of type 1 diabetes. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2022.
5. Shiga K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus in Japanese children and adolescents: multi-institutional joint research of the Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Endocrine Journal. 2018;65(8):795-803.
6. Lo Preiato V, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors: type 1 diabetes variant or new clinical entity? Review of the literature. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2021;22(2):337-49.
7. Maddaloni E, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. Maturitas. 2020;137:37-44.
8. Patel SK, et al. Autoantibody-negative type 1 diabetes: a neglected subtype. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2021;32(5):295-305.
9. Redondo MJ, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. Diabetologia. 2020;63(10):2040-8.
10. Richard A. McPherson MRP. HENRY'S Clinical Diagnosis AND Management BY Laboratory Methods. 24th ed. ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
11. Frank RN. Potential new medical therapies for diabetic retinopathy: protein kinase C inhibitors. American journal of ophthalmology. 2002;133(5):693-8.
12. Lopes-Virella MF, et al. Glycosylated sphingolipids and progression to kidney dysfunction in type 1 diabetes. Journal of clinical lipidology. 2019;13(3):481-91. e1.
13. Słomiński B, et al. CCR5-Δ32 polymorphism is a genetic risk factor associated with dyslipidemia in patients with type 1 diabetes. Cytokine. 2019;114:81-5.

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی

آناهید گستر خلیلی

نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس
اراک (آقای حسینی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	شیراز (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	فسا (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
ارومیه (آقای دکتر آرمیون)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹
اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷
اصفهان (آقای نصری)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	کاشان (خانم صادق‌پور)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۶
بوشهر (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کردستان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
بیرجند (آقای دکتر بهروان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	کرمان (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
تبریز (خانم عاصمی‌زاده)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	کهکیلویه (آقای فروردین/ خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲
جهرم (آقای یاعلی جهرمی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	گلستان (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴
خرم‌آباد (خانم میر)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	گیلان (آقای وحیدی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳
خوزستان (آقای امین‌فر)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
زنجان (خانم دکتر هوشیار)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹
ساری (آقای دکتر اکبری)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴
سمنان (آقای دکتر سلمانی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	همدان (آقای ابراهیمی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸
شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	یزد (خانم مهندس آزاد)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳

بانک کتاب ناهید

«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

- ✓ جامع‌ترین بانک کتاب
- ✓ تحویل روزانه
- ✓ ارسال به تمامی نقاط کشور
- ✓ ارسال رایگان برای خرید بیش از ۷۰۰۰۰۰ ریال
- ✓ سفارش کتاب به‌صورت تلفنی و آنلاین



www.NIBS.ir

کتب دانشگاهی، فنی‌و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتب نفیس

فروشگاه: تهران – خیابان انقلاب- روبه‌روی درب اصلی دانشگاه تهران
پاساژ فروزنده – طبقه همکف – پلاک ۳۳۱
تلفن: ٦٦٤٨٩٣٧٥ – ۰۲۱ – ٦٦٤٨٩٣٤٩ – ۰۲۱