محمد جواد صائم، کارشناس آزمایشگاه
Behnamsaem@yahoo.com

ژنتیک دیابت
و بررسی موضعی نحوه پراکندگی سنی و میزان قند خون در شهرستان لار

دیابت از جمله مباحث علمی است که در باره اش بسیار گفته شده است. در آغاز به آمارهای کلی ارائه شده توسط سازمان های مربوطه اشاره خواهیم کرد تا میزان خطرآفرین آن مشخص شود.

دیابت پرهزینه ترین بیماری غدد در جهان است. طبق آمار جهانی، تعداد افراد مبتلا به دیابت در جهان حدود ۳٤٦ میلیون نفر هستند. هر ۱۰ ثانیه دو نفر به دیابت مبتلا می شود و هر ۸ ثانیه یک نفر در اثر دیابت جان خود را از دست می دهد. دیابت علت یک میلیون قطع عضو در سال است. ۹۰٪ افراد مبتلا به دیابت، مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. ۵۰٪ افراد مبتلا به دیابت از بیماری خود بی اطلاعند. حدود ۸۰ ٪ تلفات ناشی از دیابت به کشورهای کم درآمد و یا متوسط از لحاظ اقتصادی برمی گردد. طبق پیش بینی سازمان بهداشت جهانی، آمار مبتلایان به دیابت تا سال۲۰۳۰ دو برابر می شود. هند و چین، بیشترین آمار افراد مبتلا به دیابت را دارا است. ۵۰٪ مبتلایان به دیابت در اثر بیماری های قلب و عروق فوت می کنند. پس از گذشت ۱۵ سال از بیماری، ۲٪ مبتلایان به دیابت دچار نابینایی و ۱۰٪ دچار عوارض شدید چشمی می شوند. ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به دیابت در اثر عوارض کلیوی فوت می کنند. ۵۰٪ مبتلایان به دیابت دچار عوارض عصبی دیابت می شوند. حدود ٤ میلیون ایرانی به دیابت مبتلا هستند و این در حالی است که نیمی از افراد مبتلا به دیابت از بیماری خود بی اطلاعند.

نتیجه استفاده از داروها و تکنیک های مراقبتی جدید پزشکی در بیماری دیابت، علاوه بر کنترل میزان قند خون این بوده است که بر جمعیت افراد دیابتی و یا به عبارت دیگر فراوانی آن افزوده شود. اما جهت درمان خود دیابت هنوز نیاز به تامل و پیشرفت های بیشتری است. به عنوان مثال از کارهایی که امروزه جهت افراد دیابتیک مرسوم بوده، پیوند پانکراس جهت دیابت نوع ۱ است، هر چند که برای نوع ۲ نیز به صورت پراکنده انجام شده است. این کار از سال ۱۹۹٦ آغاز و تا سال ۲۰۰۹ بیش از ۲۳۰۰۰ نفر در ایالات متحده پیوند پانکراس انجام شده است. انواع مختلفی از پیوند وجود دارد. در برخی افراد ممکن است پیوند پانکراس به تنهایی (ATP) انجام شود. بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی (آسیب به کلیه ها) اغلب پانکراس و کلیه با یک روش به نام simultaneous pancreas–kidney (SPK) پیوند می شوند. روش های مشابه شامل پیوند پانکراس پس از کلیه (KAP) و پیوند کلیه پس از پانکراس (PAK) نیز رایج است.

اما همان طور که گفته شد، این راه کارها درمان بیماری دیابت نیست بلکه کمک به کنترل و جلوگیری از وخامت اثرات این بیماری است. بنابراین اگر بتوان به لحاظ ژنتیکی دیابت را مورد ارزیابی و سپس مداوا قرار داد، شاید بتوان در آینده به شکل واقعی شاهد کاهش جمعیت دیابت در جهان بود. در این نوشتار سعی شده است به شکل کوتاه، جنبه ژنتیک این بیماری مورد ارزیابی قرار گیرد. امید است که در آینده ی نزدیک با تکنیک های جدید ژنتیکی که در حال بررسی است این امر محقق شود.

دیابت شیرین (Diabetes mellitus)

دیابت شیرین جز بیماری های توارث چند عامل تقسیم بندی می شود که گاهی بنام جایگاه صفات کمی (quantitative trait loci) نیز نامیده می شود که به وسیله تکنیک های جدید نظیرHap- Map و مطالعات AWG در یافتن لکوس های مستعد کننده بیماری های کمی مثل دیابت، مورد استفاده قرار می گیرد.

دو شکل اصلی بیماری وجود دارد که نوع اول به نام های T1DM که به دلیل وابستگی به انسولین قبلا به نام MDDI خوانده می شد. معمولا در نوجوانی ظهورمی کند و حدود ٤٪ جمعیت دیابتیک را تشکیل داده که اختلالات قلبی عروقی، کلیوی و شبکه چشمی را می توان از عوارض آن نام برد که با تزریق انسولین تحت کنترل در

خواهد آمد. نوع دوم T2DMشـــایع تر بوده و سن شروع آن دیرتر است، معمولا تا ده درصد افراد دیابتی را تشکیل داده و به انســـولین نیز وابسته نیست. دیابت در نوع ثانویه نیز می تواند با همراهی برخی از بیماری ها نظیر friedreich Ataxia & bardet biedl syndrome & prader willi syndrome & wolfram syndrome) نیز بروز نماید.

دیابت نوع ۱ (DM T1)

تحقیقات نشـــانگر اتیولـــوژی چند عاملی ایـــن بیماری با مشـــارکت عوامل محیطی و ژنتیکی است و سن بروز پایین از ویژگی آن است. عوامل مداخله گر محیطی می تواند رژیم غذایی، روبرویی با عوامل ویروســـی در کودکی ویا برخی از دارو ها باشـــد. جالب اســـت بدانیم حتی تغذیه با شیر مادر می تواند در ایجاد دیابت وابسته به انسولین تاخیر ایجاد نماید.

تا کنون بیش از ۰۵ جایگاه ژنی برای آن شناســـایی شـــده اســـت. نرخ هماهنگـــی در دوقلوهای تـــک تخمکی و دو تخمکی برای نـــوع ۱ به ترتیب ۵۰٪ و ۱۲٪ خواهد بود که نشـــانگر تاثیر نقش محیط خواهد بود. فرایند بیماری شامل تخریب برگشت ناپذیر سلول های بتای تولید کننده انسولین در پانکراس بوسیله سیستم ایمنی بدن است.

از ســـال ۲۰۰٦ در مطالعات AWG با افزایش اندازه نمونه، تعداد زیادی از جایگاه های مســـتعد ابتلا به T1DM ، کشف شـــده اند که واقعی بودن تاثیر این جایگاه ها توسط شواهد آماری دقیق به اثبات رسیده است.

اولین گام ارزشـــمند در این زمینه با شناســـایی همراهی نیرومند بیـــن ناحیه HLA بر روی کروموزم 6p21 برداشـــته شـــد. در این زمینـــه همراهـــی (Association) نیرومند ٪) (۹۵ الل هـــای DR۳و DR٤ چه در کشـــورهای غربی و چه در کشورهای شرق (Chuang LM۱ et al- ۱۹۹۵ -) به اثبات رســـید و نشـــان داده شد که مشـــارکت HLA در استعداد به ابتلا بهT۱DM از طریق اســـید آمینه پنجـــاه و هفتم جایگاه DQ بوده است. اســـید امینه اگر اسید اسپارتیک باشد باعث ایجاد حفاظت در برابر T1DM می شـــود و وجود آلل های دیگـــر (non-Asp-57 DQ beta chains) مـــی تواند باعث افزایش استعداد ابتلا به این بیماری شود.

در این راستا تحقیقات Pociot F McDermott- MFنشان داد که حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به T1D هتروزیگوت برای آلـــل 1AQD-ALH * 1BQD-1050 * 1AQD / 1020 * 1BQD-1030 * 2030 است که قبلا با عنوان HLA-DR3 / 4 مطرح بوده اســـت و معمولا برای ساده سازی به اختصار HLA-DQ2 / DQ8 نامیده می شود.

تحقیقـــات et al Bognetti E نیـــز نشـــان گـــر تداخل هتروزیگوتی مشـــخص HLA-DR3/DR4 در ابتلا ی زیر ۲ ســـال به دیابت نوع ۱ و وجود آلل های DR3+/DR4-, DQw2 and DQw3 در ابتلا ی دیابت نوع ۱ زیر ١٤ سال است. همچنین آلل HLA-DR٤ با شروع دیابت در پاییز و HLA-B۱۸ با شروع در پاییز و زمستان همراه بوده است.

جایگاه ژنی دومی که در این رابطه شناســـایی شد، ژن انســـولین واقع در ۱۱p۱۵ بود که در این جایگاه ژنی، یک توالی تکراری پشت سر هم ١٤ نوکلئوییدی در بالادست (Upstream) آن نشان داده شد (INS VNTR) که مسوول پردازش پروانسولین به انسولسن است و در استعداد ابتلا به این بیماری تاثیر گذار است.

از آزمایـــش هایی که معمولا برای افراد مبتلا به تایپ ۱ توصیه می شود، اندازه گیری آنتی بادی بر علیه انسولین و یا آنزیم گلوتامیک اسید دی کربوکسیلاز بوده که افزایش آن نشانگر استعداد و ریسک بالای فرد است.

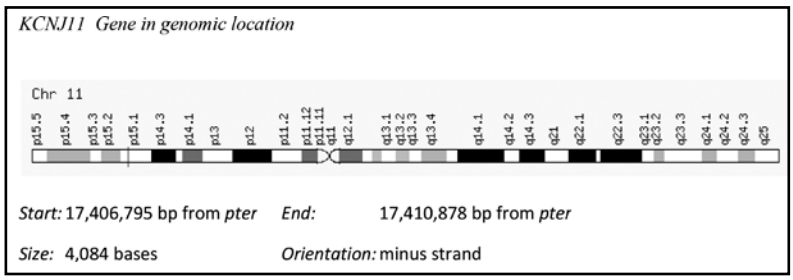
در مطالعـــه ای کـــه از ۵۰۰ داوطلـــب در Cambridge Bio resource صورت گرفت، نشان داد که افراد دارای هاپلویید مقاوم کننده به T1DM سطح بالاتری ازCD25 را بیـــان می کنند. در مطالعه دوم که در این رابطه انجام گرفت اگزون و جایگاه های پیرایش (Splice site) ده ژن کاندید که در مطالعات AWG همراهی نشـــان داده بودند، در ٤٨۰ بیمار مبتلا و ٤٨۰ فرد شـــاهد توالی یابی مجدد (resequencing)شـــد. پیگری بیشـــتر در آینده با توالی یابی مجدد لکوس های دیگر در T1DM و بیماری های دیگر باید منجر به شناســـایی واریانت های بیشتر و درک بهتر لکوس ها شود.

درمطالعات جدید همچنین شواهدی مبنی بر همراهی جایگاه ژنی SLC11A که معمولا مرتبط با بیماری های اتوایمیمون است و T1DM($P=1.55\times10^{-6}$)مشخص شده است.SLC11A یک عضو از خانواده حمل املاح است که بیان پروتین های چند بار گذر از غشـــا جهت همراهی فلزات و بیان پروتین Natural resistance-associated macrophage protein را بـــر عهده دارد. جهش در این ژن می تواند بیماری هایی مانند Crohn›s disease و آرتریت روماتوئید را ایجاد کند.

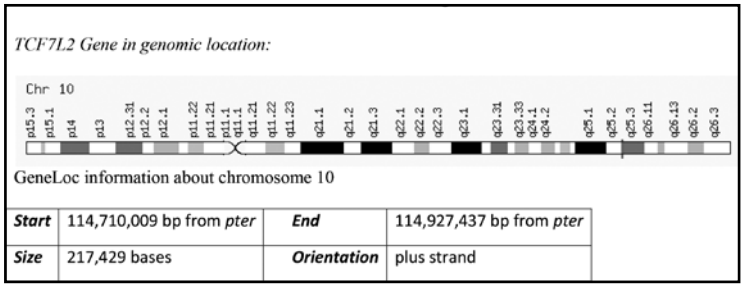
دیابت نوع ۲

طبق شواهد، شـــاید بتوان پیش بینی کرد که تا سال ۲۰۲۵ حدود ۳۰۰ ملیون نفر در سراســـر جهـــان مبتلا بهT2DM خواهند شـــد. با ایـــن نگاه که تایپ ۲ نســـبت به تایپ ۱ خوش خیم تر است، اما تحقیقات با توجه به مدل « آنالیز رگرســـیون» نشـــان داد بیماران نوع ۲، مستعد هر دو نوع اختلالات ثانویه دیابتی عـــروق کوچک و بزرگ Macro vascular and Micro vascular diabetic complication هستند که با میزان بیماری زایی و مرگ و میر ارتباط دارد.

بین لکوس هایT1DM , T2DM هیچ همپوشـــانی وجود نداشـــته و این بدان معنی اســـت که این دو بیماری ســـبب شناســـی اتیولوژی کاملا متفاوتی نسبت به هم دارا است بر خلاف جایـــگاه های HLA INS VNTR در TIDM که بســـیار مســـتعدد کننده ایجاد بیماری اســـت. در مـــورد نوع ۲ هیچ لکوس مستعد کننده ای با تاثیر زیاد وجود ندارد. اکثر جایگاه ها نسبت های احتمال (odds Ratio) اندکی دارد. ثابت شده است که مدل های انسانی برای شناسای ژن های کاندید در TD2M مفید بوده است. جهش در تمام ۵ ژن شناسایی شده با ایـــن روش WFS1, HNF1A , HNF1B , PPARG, KCNJ11 سبب ایجاد اشکال منوژنیک بیماری می شود.



لکوس TCF7L2دارای بیشترین نسبت احتمال در بین تمام لکوس های موجود در چندین جمعیت اســـت. در حقیقت یک فاکتور رونویســـی در مسیر Wnt است که باعث ارتباط B-actin وBCL9 جهت انتقال به هسته که موجب فعال شدن ژن های هدف به خصوص ســـرکوب سنتز پروگلوکوژن در سلول های داخلی غدد اندوکرین خواهد شد. تحقیقاتی در این زمینه در ایران توسط فرانک محمودی عالمی نیز با هدف بررســـی ارتباط بین rs12255372 (G / T) پلی مورفیسم در ژنTCF7L2 و دیابـــت نوع دو بـــر روی یک جمعیت ایرانی شـــامل ۲۳۶ نفر به روش PCR-RFLP انجام گرفته اســـت که موید ارتباط لکوس TCF7L2 و اســـتعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ است.



افـــرادی که دو آلل پر خطر دیابـــت را به ارث می برند نســـبت به کسانی که هیچ اللی به ارث نبرده اند، دو برابر احتمـــال خطر دیابت را خواهند داشـــت. این لکوس در مطالعات همراهی در مقیاس بالا در ناحیه ای از کروموزوم ۱۰ شناسایی شد.

واضح است که بیشـــترین پیشرفت در شناسایی جایگاه های مســـتعد کنند T2DM از مطالعات GWA حاصل شده اســـت تا به امروز در مطالعات GWA شـــاهد – موردی (case – control) نشان داده شده است که ۱۶لکوس در اســـتعداد ابتلا T2DM نقش دارند همچنین مشخص شد که ٦ لکوس که از طریق GWA در ســـطح گلوکز خون در حالت ناشتا همراهی نشان داده بودند، باعث استعدد ابتلا به نوع ۲ می شود.

هرگز تصور نمی شـــد که بســـیاری از ژن هایی که در موقعیت لکوس های شناسای شده واقع شده اند بتوانند یک کاندید بیولوژیک باشند، اما کشف آنها مسیر های جدیدی را برای تحقیق گشوده اند. به طور مثال ژن FTO که قبلا دارای عملکرد ناشناخته بود دارای واریانت های است که با توده چربی بدن BMI ,WC,WHR وTG ارتباط تنگاتنگی نشان داده است که در واقع کاندید بسیار خوبی جهت مارکر متابولیسم چربی مخصوصا چربی شکمی است.

مطالعـــات بعدی بـــا اســـتفاده از علـــم بیوانفورماتیک و مدل های حیوانی نشـــان داد که ایـــن ژن دارای نقش بالقوه ای در دمیتلاســـیون اسید نوکلیک است و در هسته هیپوتالاموســـی مغز بیان می شـــود که در تعادل انرژی و اشتها نظارت می کنند.

محتمـــلا لکوس هایـــی بیشـــتری از طریق متـــا آنالیز (Meta-Analyses) از طریـــق GWA در آینده شناســـایی خواهد شد و مطالعات پیگیری این نواحی دارای همراهی،

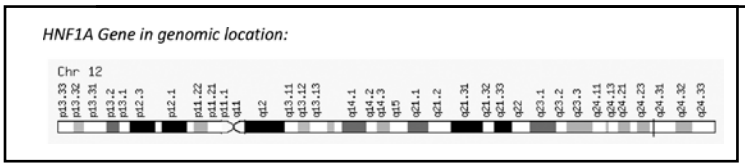
منجر به شناســـایی واریانت های عامل بیماری خواهد شد. تعداد زیاد لکوس های مستعد کنند به معنای اهداف متفاوت برای جلوگیری از بیماری است. اما هنوز باید کارهای زیادی برای تبدیل (Translation) این یافته به کاربردهای سودمند بالینی انجام شود.

دیابت جوانی با شروع در بلوغ:

Maturity – onset diabetes young : Mody

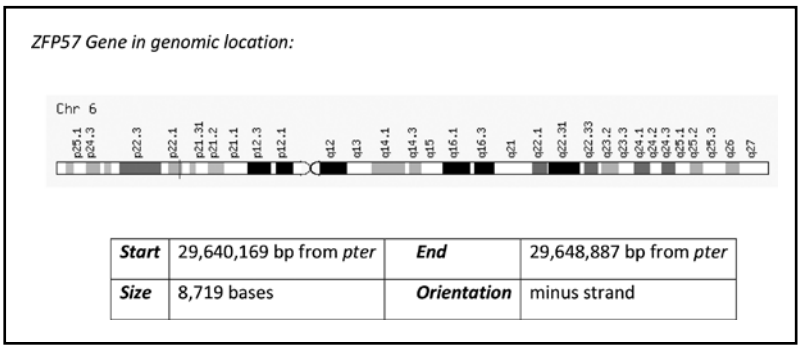
از اشـــکال تک ژنی دیابت با توارث آتوزومی غالب است که در سنین نوجوانی (Adolescence-early adulthood) و به دنبال عملکرد غیر طبیعی سلول های بتای پانکراسی بروز خواهد کرد. امروزه هتروژنی بالینی مشاهده شده را می توان با هتروژنی ژنتیکی آن توجیه کرد. جهش در ژن گلوکوکیناز را می توان از دلایل هیپر گلیسمی دانست. گلوکوکینار حسگر گلوکز در پانکراس اســـت زیرا آنزیـــم مرحله محدود کننده ســـرعت (Rate- Limiting) را در متابولیسم گلوکز در سلول هـــای بتای پانکراس کاتالیز می کنـــد. بنابراین ژن کد کننده این آنزیم، یک ژن کاندید محســـوب خواهد شد. بسیاری از بیمـــاران دارای جهش ژنی گلوکو کیناز، فاقد علامت بوده و به شکل تصادفی در طی یک غربالگری و یا موارد استخدام و حاملگی مشخص خواهد شد. وجود فنوتیپ ملایم به این معنی است که پیدا کردن جهش گلوکوکناز برای فرد خبر خوبی است.

جهـــش در ۵ ژن دیگر کدکننده فاکتور های رونویســـی ضروری بـــرای تکوین ســـلول های بتا نیـــز در MODY شناســـایی و گزارش شده اســـت. ازجمله ژن های عامل هســـته ای هپاتوسیتی ۱– آلفا (HNF-1A) و عامل هسته ای هپاتوســـیتی ٤ – الفا (HNF-4A) که از طریق کلون ســـازی مکانی (Positional Cloning) شناسایی شده اند و با اشکال پیشـــرونده و شـــدید تر دیابتی که در بلوغ یا اوایل بزرگسالی تشخیص داده می شود در ارتباط است. جهش در ژن HNF-A1 رایج ترین علت دیابت Mody اســـت. از آن جایی که HNF1B نقش مهمی در تکوین کلیه دارد جهش در این ژن می تواند سبب کیســـت های کلیوی و دیابت شود که می تواند منجر به ایجاد RCAD (RENAL CYSTS AND DIABETES SYNDROME) شود.



اشکال نوزادی دیابت

از اشـــکال تک ژنی و نادر دیابت اســـت کـــه با تزریق انســـولین در ۷۰ در صد مـــوارد قابل درمان و در ۳۰٪ به شکل دائم تا بزرگسالی بیماری ادامه خواهد یافت. آنالیز ژنوتیپ HLAدر کودکانی که در آن ها دیابت قبل از سن ٦ ماهگی تشخیص داده شده بود نشان داد که این بیماران از نظر آلل های مســـتعد کننده دیابت نوع ۱ درمقایســـه با جمعیت عمومی دارای فراوانی مشـــابهی است. دیابت نوزادی مـــی تواند موقتی یا دائمی باشـــد. بیش از ۷۰٪ موارد دیبات موقتی نوزادی در نتیجه بیان بیش از حد ژن های با منشـــا پدری بر روی کروموزوم 6q24است. هر چند در صد کوچکی از مـــوارد والدین دارای ناهنجاری های نشـــان گذاری در چندین لکـــوس دیگر، علاوه بر 6q24 هســـتند، این ناهنجاری ها با جهش هایی در ژن کد کننده یک عامل رونویســـی با موتیف انگشـــت روی معروف بـــه(ZFP57 (Zinc finger protein 57 homolog در ارتباط است.



Start	29,640,169 bp from *pter*	***End***	29,648,887 bp from *pter*
Size	8,719 bases	***Orientation***	minus strand

دیابت نوزادی دائمی معمولا بهبود نمی یابد و بیماران با انســـولین درمان می شدند. یکی از شایع ترین علل ایجاد آن (در بیش از ۵۰٪ موارد) جهش در ژن های KCNJ11 , ABCC8اســـت که زیر واحدهای Kir6.2 و SUR1مربوط به کانال پتاسیم حساس به ATP (K_ATP) را در سلول های بتای پانکراس کد می کند. بسته شدن این کانال در پاسخ به به ATP حاصل از متابولیســـم گلوکز، یک سیگنال مهم رهاسازی انسولین اســـت که اثر جهش های فعال کننده در این ژن ها، ممانعت از بسته شدن کانال ها با مکانیسم

کاهش پاسخگویی به PTA و البته کاهش ترشح کلسیم است.

دومین علت شـــایع دیابت نـــوزادی دائمی، جهش در ژن انســـولین(INS) اســـت. جهش هترزیگوت INS منجر به تا خـــوردن (Folding) نا صحیح پروانســـولین می شـــود که باعث مرگ ســـلول های بتای پانکراس در اثر استرس شبکه اندوپلاســـمی و آپوپتیوز می شود. جهش های هموزیگوت INS سبب کاهش بیوسنتز انســـولین از طریق مکانیسم های مختلی همچون حذف ژنی ناپایداری ANRm و رونویســـی معیوب می شود که این اتفاق فنوتیپ شدیدتری را نسبت به وضعیت هتروزیگوت باعث خواهد شد.

دیابت حاملگی(Gestational diabetes)

حالـــت غیر طبیعی عدم تحمل گلوکز در زمان بارداری که معمولا در کسانی اتفاق خواهد افتاد که زمینه ارثی دیابت در خانواده آنها وجود دارد که معمولا پس از حاملگی به حالت عادی بر خواهد گشـــت . تا ۳٪ افراد حامله را شامل می شود که امروزه بدلائل مختلف این آمار کمی بالاتر نشان می دهد. در این حالت معمولا آزمایش های 2hpp، GTT یا OGTTدر خواست می شود.

بـــا توجه به افزایش روزافزون بیماری دیابت به نظر می رســـد در آینده نه چندان دور با شـــمارزیادی از بیماران دیابتیک مواجه باشـــیم که حداقل بار اقتصادی سنگینی را بر جامعه و خانواده تحمیل خواهد کرد. بنابر این ضروری به نظر می رســـد مراکز تحقیقاتی مختص این بیماری در مراکز دانشـــگاهی و علمی کشور جهت بررسی مولکولی وژنتیکی بیماری دیابت دائر شود تا ضمن بررسی بیماران راه های نو و تازه ای را غیر از درمان دارویی جهت درمان قطعی و نه موقت و وابسته به داروی این بیماری پیدا کند.

فرم اشتراک ماهنامه نشخبر زایشگاهی ۱۳۹۵

نام و نام خانوادگی: ..... رشته/تخصص: ..... کد ملی: .....

نام محل کار: ..... مسئولیت: .....

نشانی: .....

کدپستی: ..... تلفن: ..... فاکس: .....

موبایل: ..... ایمیل: .....

♦تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک یکساله (با پست عادی)	۹۶۰،۰۰۰ ریال	اشتراک ۶ ماهه (با پست عادی)	٤٨٠،٠٠٠ ریال
اشتراک یکساله (با پست سفارشی)	۱،۲۰۰،۰۰۰ ریال	اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی)	۶۰۰،۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۳۶۰ دلار است.

لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر فاکس نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۹۱۵۲-٤۰۷۲-۲۹۱۰-۵۰۲۲ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸٤۲۳٤-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی

ایمیل: matashkhis@gmail.com نمابر: ۸۹۷۷۶۷۶۹ تلفن: ۰۹۱۲۷۳۳۳٤۰۷