

"نقش ارث در دیابت قندی"

دکتر داریوش سامی - دکتر محمد پیراسته - دکتر فریدون
مصطفوی - دکتر حسن زمانی*

با وجودیکه گزارشاتی در مورد نقش ویروسها در ایجاد دیابت و ضایعه سلولهای بتا درموش وجود دارد (۷) و نادرا" بدنبال بیماریهای ویروسی مانند: اریون بیماری دیابت با کمبود انسولین تظاهر نموده و بنظر میرسد که لااقل ویروسها در بروز تظاهرات کلینیکی دیابت قندی نقشی داشته باشند (۱) و (۳). ولی مطالعات گوناگون شیوع فامیلی بیماری قند را نشان میدهد. بطوریکه در ۴۱ درصد بیماران مبتلا به دیابت سابقه وجود دیابت در فامیل گزارش شده است و در ۲۵ درصد افراد نزدیک به بیمار تست تحمل گلوکز غیرطبیعی است، در صورتیکه افراد معمولی امریکا فقط ۲ درصد تست تحمل گلوکز غیرطبیعی دارند. و این موضوع نشانگر نقش حتمی است که ژنها در بروز بیماری دیابت بازی می کنند.

شرح حال بیماران:

در دو بیمار مورد بحث ما سابقه فامیلی بشرح ذیل میباشد:
بیمار اول (ص ک) پسری است ۷ ساله که بعلت پرخوری پر نوشی و پر اداری مراجعه نمود. تست تحمل گلوکز وی به صورت زیر بود:

بیماری دیابت که امروزه تقریبا" قابل کنترل میباشد و حتی اطفال مبتلانیز بسن تولید مثل میرسند، از نظر اجتماعی مسئله مشکلی را بوجود آورده و تعداد بیماران دائما" رو به تزاید است.

Steinberg, Wilder

تخمین زده اند که ژن دیابت در حدود ۲۰ - ۲۵ درصد کل جمعیت وجود دارد (۱۲) و بهمین علت نحوه انتقال و نقش ارث در دیابت اهمیت زیادی دارد.

از آنجا که دیابت تا ۵۰ سال قبل غیر قابل درمان بود، این انتظار میرفت که با از بین رفتن بیماران، ژن بیماری خود بخود ناپدید شود، ولی برخلاف انتظار تعداد زیادی از بیماران باقی ماندند. و چون هیچ دلیلی در دست نیست که موتاسیونهای که منجر به دیابت میشوند، شایعتر از موتاسیونهای دیگر باشند و یا بیماران دیابتی ناقل ژن دیابت بیش از معمول تولید مثل کنند، بنابراین برای توجیه باقی ماندن ژن بیماری قبل از پیدایش انسولین باید علت دیگری را جستجو نمود. بعقیده NEEL در دورانی که غذا برای مردم باندازه کافی نبوده و مردم در معرض هیپوگلیسمی بوده اند، شاید داشتن ژن دیابتی در باقی ماندن نسل ایشان اثر مساعد داشته است. (۸)

ناشتا	نیم ساعت	یکساعت	دوساعت	سه ساعت
۱۳۰ میلی‌گرم درصد	۱۳۷ میلی‌گرم درصد	۲۰۲ میلی‌گرم درصد	۲۵۰ میلی‌گرم درصد	۲۰۱ میلی‌گرم درصد

با گرفتن شرح حال بیمار متوجه شدیم که علائم مشابهی در خواهر ۱۲ ساله‌اش وجود دارد که او نیز بستری گردید و تست تحمل گلوکز بصورت ذیل بود:

ناشتا	نیم ساعت	یکساعت	دوساعت	سه ساعت
۴۴۰ میلی‌گرم درصد	۶۲۰ میلی‌گرم درصد	۶۴۰ میلی‌گرم درصد	۶۰۰ میلی‌گرم درصد	۵۹۲ میلی‌گرم درصد

دیابت ظاهر نگشته است. در ضمن یک پسر عمو - یک پسر خاله و یک دختر عمه بیمار به دیابت مبتلا میباشند.

مرد سالم	مرد بیمار
زن سالم	زن بیمار

بحث

همانطور که در ابتدا ذکر شد از نظر آماری نقش اساسی ارث در بروز دیابت حتمی است در بررسی نحوه دقیق انتقال ژنتیکی دیابت اشکالات متعددی وجود دارد، از طرفی معلوم نیست که دیابت اطفال و بالغین تظاهرات یک بیماری باشدت و ضعف متفاوت هستند، یا اینکه با دوبیماری با علل متفاوت و تظاهرات، بیوشیمیائی مشابه سر و کار داریم، از طرف دیگر دیابت در سنین متفاوتی ممکن است تظاهر نماید و این مسئله در تحقیق آماری بروز بیماری دیابت اشکالات زیادی بوجود می‌آورد.

مثلاً طفلی که پدرش دیابتی است و از نظر احتمال بروز دیابت تحت نظر گرفته شده پس از چند سال مادرش نیز دیابتی میشود و بالنتیجه باید این طفل را از گروه کسانی که فقط یکی از والدین بیمارند جدا نمود و بگروهی که هر دو

پدر و مادر بیمار دختر عمه و پسر دایی هستند و سالم میباشند - تست تحمل گلوکز برای پدر، مادر، خواهر ۱۰ ساله و برادر ۱۴ ساله آنها انجام شد که در پدر و برادر بیمار که از نظر بالینی سالم هستند پس از دو ساعت بالا بود، ولی پس از سه ساعت به حد طبیعی بازگشت کرد. این تست برای خواهر دوساله بیمار بعلت مشکلات تکنیکی انجام نشد.

مرد سالم مرد بیمار x تست تحمل گلوکز غیر طبیعی
زن سالم زن بیمار

بیمار دوخانم ق - م ۵۲ ساله که از ده سال قبل علائم بیماری بصورت پرنوشی - پرادراری و کاهش شدید وزن دروی ظاهر شده است. تست تحمل گلوکز دیابتی بوده (پس از سه ساعت به حد طبیعی نرسیده است).

از نظر سابقه فامیلی مادر بیمار مبتلا به دیابت است که ۷۰ ساله میباشد - پدر بیمار فوت نموده ولی مبتلا به دیابت نبوده است. بیمار ۱۲ خواهر و برادر داشته که دو خواهر و دو برادر در سنین کودکی به عللی غیر از دیابت فوت کرده‌اند. ۶ برادر و سه خواهر دیگر در قید حیات میباشند. خواهران همگی مبتلا به دیابت هستند و از ۶ برادر بزرگترینشان دیابت داشته که فوت نموده در سایر برادران هنوز علائم

علائم بیماری دیابت را ایجاد کنند و کاملاً متحمل است که در انسان عوامل ژنتیکی مختلف با قدرت عمل متفاوت وجود داشته باشد. فاکتورهای ژنتیکی متعدد ممکن است با قدرت تظاهر مختلف و یا بدون اینکه هیچکدام از آنها نقش مهمتری بازی کند، منتقل شوند. (۱۱)

همانطور که گفته شد اگر چه نحوه انتقال ژنتیکی دیابت روشن نیست، ولی تردیدی در ارثی بودن استعداد ابتلاء به بیماری دیابت وجود ندارد، معذاً از نظر ژنتیکی معلوم نیست آنچه به ارث میرسد اختلال در سنتز انسولین است یا در ذخیره و آزاد کردن و یا انتقال انسولین و یا عبور از جدار سلول. اخیراً اختلال در ساختمان ملکولی انسولین در بیماران دیابتی گزارش شده است (۹).

در بیماری دیابت علاوه بر اختلال متابولیسم کربو-هیدرات، اختلال عروقی نیز وجود دارد و معلوم نیست که اختلالات عروقی خود توسط ژن جداگانه‌ای منقل میشود یا ثانوی به عیب متابولیک است.

در تأیید نظر کسانی که معتقد هستند آنژیوپاتی ناشی از اختلالات متابولیکی است و عوارض عروقی در بیماران است که ضایعات پانکراس و آندوکراین دارند و همچنین در حیوانات آزمایشگاهی که دیابت بوجود آورده‌اند و عیب ژنتیکی ندارند، عوارض عروقی دیده شده است (۶). در تأیید نظر کسانی که معتقدند که در بروز آنژیوپاتی استعداد ژنتیکی وجود دارد و "کنترل صحیح متابولیسم کربو-هیدرات با تجویز انسولین مانع پیشرفت عوارض عروقی نمیشود. بعلاوه ضایعات عروقی دیابتی چشم و کلیه بدون اختلال در تست تحمل گلوکز دیده شده است (۵) و (۴). همچنین بیماران متعدد گزارش شده که سالها پس از پانکراتکتومی بدون عوارض عروقی زندگی کرده‌اند (۱۴).

در حیواناتی که پانکراس را بیرون آورده یا آلوسکان داده‌اند و عمداً کنترل کربو-هیدرات نامتعادل ایجاد کرده‌اند عوارض عروقی دیده میشود که باید آنرا ثانوی بر اختلالات بیوشیمیائی دانست، ولی این اختلالات کاملاً با اختلالات ناشی از بیماری ژنتیک مشابه نبوده، بعلاوه حیواناتی که بیماری دیابت داشته‌اند خیلی بیشتر عوارض عروقی نشان میدهند (۶).

بیمارند اضافه کرد که این خود مستلزم تغییر دائمی اطلاعات جمع‌آوری شده است (۲). اشکال دیگری که در تحقیق شیوع بیماری و یافتن بیماران وجود دارد، اینست که معلوم نیست باید تظاهرات کلینیکی یا تست تحمل گلوکز غیر طبیعی (خوراکی - تزریقی یا پس از تجویز کورتیزون) و یا کلفت شدن ما میران بازال مویرگها را ملاک قرار دارد و تا موقعی که فیزیوپاتوزنی دیابت شناخته نشده است، این اشکال وجود خواهد داشت.

در انتقال بیماری دیابت اتوزم مغلوب (غیروابسته به جنس)، ژن اتوزم غالب و چند ژنی بودن بیماری پیشنهاد شده است. همچنین عقیده‌ای وجود دارد که دیابت اطفال نتیجه‌ژن مغلوب و دیابت بالغین، نتیجه ژن غالب است. به این ترتیب توجه میشود که چرا دیابت بالغین خفیف‌تر از نوع اطفال است (۱۰).

در سال ۱۹۳۳ Pincus و White

پیشنهاد نمودند که ژن اتوزوم مندلین مغلوب باعث انتقال بیماری دیابت میباشد، بعضی نیز معتقدند که یک ژن اتوزم مغلوب با قابلیت نفوذ متغیر عامل بیماری است.

این عقیده نیز طرفدارانی داشت که دیابت اطفال ناشی از تظاهرات بالینی بیماران هموزیگوت و دیابت بالغین در نتیجه هتروزیگوت بودن عارضه میباشد. امروزه انتقال بیماری دیابت توسط یک ژن مغلوب مورد ایراد بسیاری قرار گرفته است، چون اگر انتقال دیابت بصورت یک ژن مغلوب میباشد انتظار میرفت که درصد اطفال پدر و مادر دیابتی هموزیگوت به این بیماری دچار باشند، ولی عملاً این عدد حدود ۵۰ درصد است.

در مورد غالب بودن ژن بیماری دیابت بنظر میرسد که فقط ممکن است دارا بودن آنتاگونیستهای انسولین بصورت صفت غالب انتقال یابد، ولی نقش وجود این آنتاگونیستها در بروز بیماری دیابت هنوز مشخص نیست.

امروزه غالب محققین طرفدار چندژنی بودن این بیماری هستند که از نظر آماری نیز نحوه شیوع را بهتر از پیشنهادهای دیگر توجیه میکند. وهمکارانش در مورد چند ژنی بودن بیماری در موش نشان داده‌اند که لاقل شش موتاسیون مختلف که از طریق اتوزم غالب یا مغلوب منتقل میشوند قادر هستند

مشاوره ژنتیکی

که در آینده با عوارض بیماری روبرو هستند و ناتوانی هر دو در حمایت از یکدیگر و فرزندان وجود دارد، باید به ایشان گوشزد شود.
 بطور کلی در مواردی که افراد دیابتی از نظر آینده - نگرى نظر طبیب را جویا میشوند، باید مطالب زیر را مطرح و از نظر امکان بروز بیماری دیابت در فرزندان و افراد فامیل از جدول ذیل استفاده شود:

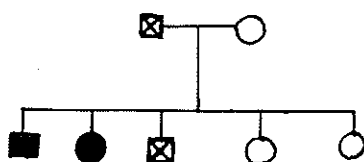
غالباً دو فرد دیابتی که میخواهند ازدواج کنند در صدد مشورت با طبیب برمیآیند. از طرفی مشکل است که انسان دو نفر را که تصمیم به ازدواج گرفته‌اند از انجام این کار منع کند و شاید ایندو بخاطر مسائل مشترکشان از نظر نحوه زندگی و تغذیه بهتر بتوانند بیماری را کنترل کنند، ولی این واقعیت

احتمال بروز دیابت در اشخاصی که در فامیل آنها بیماری دیابت وجود دارد

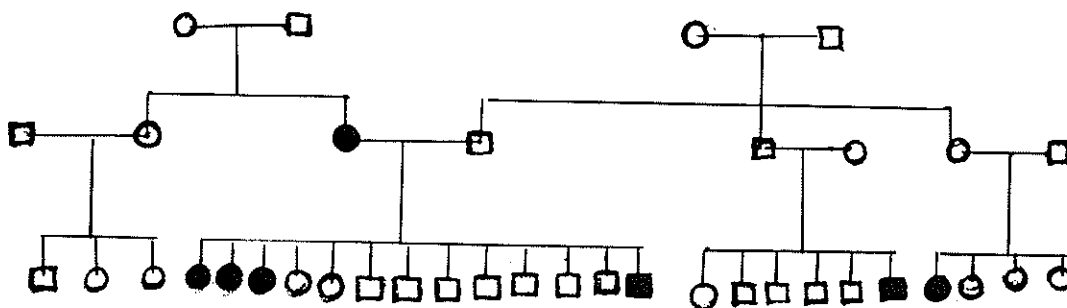
ردیف	افراد دیابتی در فامیل	احتمال بروز دیابت در شخص
۱	یک خواهر یا برادر بیمار باشد، پدر و مادر هر دو سالم باشند.	۲۵ - ۳۷ درصد
۲	یک خواهر یا برادر و یکی از والدین بیمار باشد	۵۰ - ۶۱ درصد
۳	پدر و مادر هر دو بیمار باشند	۵۰ - ۶۰ درصد
۴	فقط یکی از والدین بیمار باشد	۱۸ - ۲۲ درصد
۵	یکی از والدین بیمار باشد و از طرف پدر یا مادر سالم نیز یکی از پسران یا دختران عمو - عمه - خاله یا دایی بیمار باشد	۳۴ - ۴۲ درصد
۶	یکی از والدین بیمار باشد و از طرف پدر و یا مادر سالم نیز یکی از عموها - عمه‌ها - خاله‌ها و یا دایی‌ها بیمار باشد.	۵۰ - ۶۱ درصد
۷	یکی از والدین بیمار باشد و از طرف پدر و یا مادر سالم نیز مادر بزرگ یا پدر بزرگ بیمار باشد.	۵۹ - ۶۱ درصد
۸	یکی از والدین بیمار باشد و از طرف پدر و یا مادر سالم مادر بزرگ یا پدر بزرگ و نیز یکی از عمو، عمه، خاله یا دایی بیمار باشد	۷۵ - ۸۰ درصد
۹	یکی از پسران یا دختران عمو، عمه، خاله یا دایی بیمار باشد	۶ - ۹ درصد
۱۰	یکی از عمو - عمه، خاله یا دایی‌ها بیمار باشد	۹ - ۱۴ درصد
۱۱	یکی از پدر بزرگها یا مادر بزرگها بیمار باشد	۱۱ - ۱۴ درصد
۱۲	پدر بزرگ و مادر بزرگ پدری یا مادری هر دو بیمار باشند (زن و شوهر) باشند.	۱۸ - ۲۲ درصد
۱۳	پدر بزرگ یا مادر بزرگ یکی از طرف پدری و دیگری از طرف مادری بیمار باشند (زن و شوهر نباشند)	۳۵ - ۳۷ درصد

- ۳- اگر فرد دیابتی با شخص سالمی ازدواج کند که از فامیل دیابتی نباشد، ممکن است تمام فرزندان ناقل باشند، ولی تظاهرات کلینیکی بیماری را نشان ندهند.
- ۴- احتمال سقط و دنیا آوردن طفل مرده برای مادر دیابتی زیاد است، همچنین شانس ناهنجاری هیپوگلیسمی، هیپرپیلروبینمی بیماری ما میران هیالن، هیپوکالسمی در نوزادان مادران دیابتی فراوان است.
- ۵- فعالیت جنسی بخصوص در مردها ممکن است دچار اختلال شود.

- ۱- اگرچه با کنترل صحیح متابولیسم کربور هیدرات میتوان از بروز عوارض هیپو و هیپرگلیسمی جلوگیری کرد، ولی در مورد پیشگیری از بروز عوارض عروقی درمان قاطعی وجود ندارد.
- ۲- اگر پدر و مادر هر دو، دیابتی باشند، احتمال ابتلاء فرزندان باین بیماری ۵۰ تا ۶۰ درصد است، اگر مرد دیابتی بافرد سالمی ازدواج کند که از فامیل دیابتی باشد، نیز شانس ابتلاء به دیابت در اطفال آنان نزدیک ۵۰ درصد است.



دیاگرام شماره ۱



دیاگرام شماره ۲

References

1. Dacou-Voutetakis C. M. D., Michael Constantinidis, PhD., Diabetes Mellitus following Mumps. *Am. J. Dis Child*, Vol 127, June 1974
2. Darlow, J. M., Charles Smith, A Statistical and Genetical Studys in Diabetes., *Ann. Hum Genet London* 37: 150, 1973
3. Gamble D. R., K. W. Taylor, H. Camming., Cocksakie Viruses and Diabetes Mellitus, *Brit Med J.* 4: 260. 262, 1973
4. Finner E., MD., Alvar Svanborg, Md., Retinal and Renal Lesion of Diabetic Type without obvious disturbances in glucose, Metabolism, in a patient with family History of Diabetes.
5. Hurrington A. R. M.D., H. Gerald Hare, M.d., Nodular Glomeruloseclerosis Suspected during life in a Patient Without Demonstrable Diabetes Mellitus.
The New England Journal of Medicine 275-206-1966
6. Joslin A. B. Diabetes Mellitus 1971, Eleventh Edition
7. Kozaburo Hayashia M.D., D. Wark Boucher, Virus Induced Diabetes, *Am. J Path* 75: 91-1974
8. Neel J. V. Diabetes Mellitus, A "Thrifty" genotype rended detrimental by "Progress"?
Am J. Hum Genet 14: 353, 1964
9. O'Brien D. M.D. FRCPE, Current Pediatric Diagnosis and Treatment, Page 635, 1974 3rd ed.
10. Stimmler L. and Eliot K. Inheritance of Diabetic Serum Factor Inhibiting Normal Utilization of Insulin., *Lancet* 1: 956, 1964
11. Simson N. E., Multifactorial Inheritance, a possible Hypothesis for Diabetes., *Diabetes* 13: 462, 1964
12. Swift, M., Sholman, L., Gilmor, D. Diabetes Predisposing Genes, *Science* 178: 308, 1972
13. Williams R. H. Text Book of Endocrinology, 5th Edition Page 1023, 1974
14. Whitefield A. G. W. Crane C. W., Life without a Pancreas, *Lancet* 1: 675, 1965