مطالعات وابستگی در بیماری های شایع غدد *(مقاله مروری)*

سید محمد اکرمی[۱*]
جواد حیدری[۲]

۱. گروه ژنتیک پزشکی
۲. گروه داخلی غدد و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول
نشانی: تهران، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی
تلفن تماس: ۸۸۹۵۳۰۰۵
پست الکترونیک:
akramism@tums.ac.ir

چکیده

بیماری‌های شایع غدد نظیر دیابت، چاقی، استئوپروز، اختلالات لیپیدی و سرطان از ژنتیک چند عاملی تبعیت می‌کنند. این نوشتار بر آن است تا نحوه رویکرد مطالعات مولکولی این نوع بیماری‌ها را برای پزشکان و متخصصین بالینی روشن نماید. تعامل نزدیک متخصصین ژنتیک و بالینی در برقراری پل ارتباطی بین مطالعات علوم پایه و یافته‌های بالینی بسیار موثر است.

کلمات کلیدی: بیماری‌های غدد، ژنتیک، مطالعات وابستگی، مطالعات مولکولی

مقدمه

مکانیسم ایجاد بیماری‌ها از دیدگاه ژنتیک معمولاً به سه گروه تقسیم می‌شود: بیماری‌های‌کروموزومی، تک‌ژنی (monogenic) و بیماری‌های چندعاملی (Multifactorial). رویکرد این نوشتار بیشتر در خصوص نحوه بررسی مولکولی بیماری‌های شایع غدد می‌باشد. بیماری‌هایی چون دیابت، چاقی، استئوپروز، اختلالات لیپیدی، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی مسئول اکثر علل موارد مرگ و میر و ناتوانی در کشورهای پیشرفته هستند. این بیماری‌ها که بیماری‌های شایع نیز نامیده می‌شوند در افراد مسن اهمیت بیشتری می‌یابند. بیماری شایع هنگامی اطلاق می‌شود که شیوعی بیش از یک در ۱۰۰۰ نفر جمعیت داشته باشد. مثلا دیابت نوع II از شایع‌ترین بیماری‌های غدد و متابولیسم می‌باشد که شیوعی در حدود ۱۰-۵٪ در کشورهای پیشرفته دارد.[۱] علت بسیاری از بیماری‌های شایع، چندعاملی است. در بیماری‌های چندعاملی معمولاً شکل وراثت ساده و تک‌ژنی نیست. در مقابل، عوامل ژنتیکی موثر، اغلب متعدد بوده که با یکدیگر و نیز با عوامل محیطی به‌شکل پیچیده یا complex تداخل می‌کنند.[۲] توارث چندژنی polygenic به‌وسیله ترکیبی از تجمع فاکتورهای ژنتیکی (additive effect) که هر کدام تنها دارای اثر کوچکی هستند، حاصل می‌شود. به‌عبارت ساده‌تر، بیماری‌های چندعاملی از تداخل پیچیده اثرات چندین ژن (وراثت چندژنی) با عوامل محیطی که مجموعاً به‌عنوان وراثت چندعاملی شناخته می‌شوند، ایجاد می‌گردند. این موارد ۳۰٪ امراض دوران کودکی را شامل شده و در دوره میانسالی و بزرگسالی در حدود ۶۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. این بیماری‌ها اگرچه بیشتر در فامیل‌های خاصی "familial clustering" بروز می‌کنند ولی الگوی مشخصی برای نحوه وراثت وجود ندارد. خطر ابتلاء به بیماری برای بستگان درجه اول فرد بیمار بیشتر از سایر افراد جامعه می‌باشد. در این توارث، وقتی بیش از یک عضو خانواده مبتلا باشند و یا شدت بیماری بیشتر باشد خطر ایجاد بیماری در بستگان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

دیگر بیشتر می‌شود. اختلالات شایع دوران بزرگسالی مانند دیابت، بیماری عروق کرونر، چاقی و فشار خون بالا می‌توانند از این توارث تبعیت کنند. مشخص کردن نقشه ژنتیکی بیماری‌های پیچیده مشکل می‌باشد. بسیاری از راهکارهایی که هدف آنها روشن کردن اساس ژنتیکی بیماری‌های پیچیده می‌باشد بر اساس فرضیه بیماری شایع / واریانت شایع (Common Disease /Common Variant; CD/CV) عمل می‌کنند. طبق این فرضیه خطر ژنتیکی برای بیماری‌های شایع به وسیله واریانت‌های ژنتیکی (آلل‌هایی) با فراوانی بالاتر ایجاد خواهد شد، زیرا اکثر تنوع‌های ژنتیکی در جمعیتهای انسانی را شامل می‌شوند. اکثر این آلل‌ها از تغییر یک باز که Single Nucleotide Polymorphism (SNP) نامیده می‌شوند، ایجاد می‌گردند. تعداد SNPs می‌تواند به بزرگی یک میلیون باز در کل ژنوم انسانی باشند زیرا به‌طور متوسط در هر ۱۳۰۰ باز یک بار تکرار می‌شوند.

مطالعات ژنتیکی

به‌علت مولتی‌فاکتوریال بودن دیابت، پژوهشگران در دهه اخیر، بر اساس Whole genome linkage scan سعی در کشف ژنهای درگیر در ریسک ایجاد دیابت تیپ دو داشتند. این روش برای یافتن واریانت های منوژنیک نادر مانند Maturity Onset Diabetes of Youth (MODY) در مطالعات بر پایه خانواده Family-based مفید می‌باشد. علاوه بر مطالعات پیوستگی (Linkage studies) بسیاری از محققین بر مطالعات ژنهای کاندید (Candidate gene studies) تأکید کردند که به‌طور مستقیم واریانت‌های DNA در داخل و اطراف ژن را برای وجود ارتباط با بیماری بررسی می‌کنند.[۳]

آنالیز پیوستگی Linkage studies

پیوستگی را می‌توان به‌صورت تمایل آلل‌های نزدیک به‌هم روی یک کروموزوم، در انتقال با یکدیگر به‌صورت یک واحد دست نخورده در طی میوز تعریف کرد. تجزیه و تحلیل پیوستگی ژنتیکی، شیوه‌ای از نقشه‌برداری ژنها است که از مطالعه روی خانواده‌های با چند فرد مبتلا، برای تعیین اینکه آیا دو ژن هنگام انتقال از یک نسل به نسل بعدی پیوستگی نشان می‌دهند یا خیر استفاده می‌شود. آنالیز پیوستگی روش مهم و پرقدرتی در ژنتیک پزشکی می‌باشد زیرا شیوه‌ای است که نقشه‌برداری از ژنهای صرفاً قابل شناسایی به‌صورت صفات فنوتیپی (شامل ژنهای بیماری) را مقدور می‌سازد.[۴] این روش برای شناسایی ژنهای بیماری‌های مندلی (منوژنیک) بسیار موفق می‌باشد و گهگاه برای جستجوی ژنهای مستعدکننده انواع شایع بیماری‌های کمپلکس نیز به‌کار می‌رود. تاکنون حدود ۵۰ مطالعه پیوستگی در جوامع مختلف برای یافتن ژنهای دیابت انجام شده است.[۳] مطالعات پیوستگی در دیابت نوع II در واقع اشکالات زیادی به‌همراه داشته که شامل فقدان امکان تکرار replication کافی و اشکال در مشخص کردن ژن زمینه‌ای می‌باشد. تنها ژنی که به این ترتیب در دیابت نوع دو توسط Linkage study و Positional cloning مشخص شد ژن calpain-10، NIDDM1 می‌باشد.[۳]

مطالعات وابستگی (Association study)

وجود گسترده چندشکلی‌های (polymorphism) ارثی بیوشیمیایی، پروتئین، آنزیم و DNA اجازه می‌دهد تعیین کنیم که آیا واریانت‌های پلی‌مورفیک ویژه در افراد مبتلا به یک بیماری خاص نسبت به کل جمعیت شایع‌تر است یا خیر. اثبات ارتباط پلی‌مورفیک می‌تواند پیشنهاد کند که تنوع وراثتی در علت ناهنجاری نقش دارد یا خیر. مثلاً در موارد اثبات ارتباط HLA در پاسخ ایمنی به بیماری‌های اتوایمون، ممکن است تنها منعکس‌کننده این باشد که یک ژن نزدیک در رابطه پیوستگی (Linkage disequilibrium) در علت اختلال نقش دارد. مطالعات وابستگی بر اساس فرضیه CD/CV انجام می‌شود. این مطالعات معمولاً فراوانی واریانت ژنتیکی را بین گروههای مختلف (مطالعات بیمار و شاهد) مقایسه نموده و یا یک فنوتیپ کمیّ قابل اندازه‌گیری (مثل وزن) را بین افراد دارای واریانت یا بدون آن مقایسه می‌نمایند. مطالعات وابستگی با شناسایی و انتخاب واریانت شایع در ژنهای کاندید، که بر اساس نقش فرضی یا شناخته شده در آنها در ایجاد بیماری، شروع می‌شود و به‌وسیله تعیین فراوانی نسبی واریانت در افراد بیمار و شاهد و مقایسه آنها دنبال می‌شود. از مزایای این روش، سادگی نسبی آن و حساسیت بیشتر برای کشف اثرات ژنتیکی نسبتاً کم می‌باشد. مطالعات وابستگی ژنهای کاندید سریعاً" عمومی شده‌اند. بر اساس فرضیه CD/CV، امید است که هر یک از این واریانت‌ها در ارتباط با بیماری پیچیده، اجازه شناسایی آلل‌های علتی را بدهد.[۴] این مطالعات ارتباط بین وضعیت بیماری و یک آلل مخصوص به مارکر ژنتیکی ژنوتیپ یا هاپلوتیپ را جستجو می‌کند. اغلب این مطالعات از نوع مورد–شاهدی (Case-Control Design) می‌باشند. وقتی احتمال موارد مثبت کاذب حذف شده باشد، ارتباط بین یک آلل/ هاپلوتیپ و بیماری به‌عنوان اندیکاسیون قلمداد می‌شود

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

که یا آلل/ هاپلوتیپ در استعداد بیماری سهم دارد و یا در Linkage Disequilibrium با آلل مرتبط می‌باشد. مورد اخیر به مواردی از ارتباط آللی در طول یک کروموزوم ارجاع می‌شود، که دو آلل در جایگاههای مختلف فراوانی بیشتر از مورد انتظار دارند یعنی دو آلل پیوسته‌اند. مطالعات وابستگی ممکن است متعاقب یافته‌های linkage استفاده شوند. در دیابت تیپ II بیشتر مطالعات وابستگی تاکنون از مطالعه ژن‌های کاندید گرفته شده است. با در نظر گرفتن این مطلب که مکانیسم‌های درگیر در ترشح و عمل انسولین هر دو پیشگویی‌کننده تکامل دیابت تیپ دو می‌باشد، بیشتر مطالعات Candidate-Gene برجستجوی ژنهایی متمرکز می‌شوند که پروتئین‌های مسیر ترشح انسولین به‌واسطه گلوکز از سلول بتای پانکراس، برداشت محیطی گلوکز به‌واسطه انسولین و تنظیم مسیر گلوکونئوژنز کبدی را کد می‌کنند.

مشکلات شایع در مطالعات وابستگی

مشکلات شایع در مطالعات وابستگی شامل تناسب (matching) ضعیف بین گروه شاهد و کنترل، بررسی تعداد کمی از مارکرها در ژن و معمولاً اندازه کوچک جمعیت مورد مطالعه می‌باشد که در نهایت قدرت مطالعه را کم می‌کنند. علیرغم مشکلات یاد شده، تعدادی از ژنها و پلی‌مورفیسم‌ها تاکنون توسط مطالعات مختلف در ارتباط با دیابت تیپ دو کشف شده‌اند.[۳] اکنون به مطالعات وابستگی در چند بیماری شایع غددی اشاره می‌شود.

دیابت نوع II و عوارض آن

دیابت تیپ II شایع‌ترین نوع دیابت می‌باشد. در ایجاد این بیماری عوامل ژنتیک و محیطی هر دو دخالت دارند. عوامل مستعدکننده ژنتیکی این نوع دیابت از نوع I قویتر است. در بروز دیابت تیپ II، افزایش وزن و چاقی دخیل بوده و رابطه مثبتی بین میزان چاقی با شیوع بیماری دیابت وجود دارد. شیوع دیابت نوع II به‌طور کلی ۴-۱٪ و در افراد بالای ۴۰ سال، بین ۱۰-۵٪ گزارش شده است.[۵] بیشتر علل افزایش شیوع دیابت به‌علت تغییر برنامه غذایی و کسب کالری بیشتر و زندگی شهرنشینی می‌باشند.

سازمان بهداشت جهانی دیابت را به‌عنوان یک اپیدمی نهفته اعلام کرده است. از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۵ جمعیت افراد بالغ جهان (بالای ۲۰ سال) ۶۴٪ افزایش می‌یابد و شیوع دیابت از ۴٪ در سال ۱۹۹۵ به ۵/۴٪ در سال ۲۰۲۵ می‌رسد و کل تعداد افراد مبتلا به دیابت ۱۲۲٪ افزایش می‌یابد یعنی از ۱۳۵ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵، به ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ خواهد رسید.[۶] در ایران در مطالعه سال ۱۳۷۲ که در اسلام شهر توسط مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی انجام شد شیوع دیابت در زنان حدود ۷/۶٪ و در مردان ۷/۱٪ اعلام گردید.[۷] در مطالعه‌ای دیگر توسط مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران در ساکنان بالای ۳۰ سال شهر تهران شیوع دیابت نوع دوم و اختلال تحمل گلوکز GTT به‌ترتیب ۷/۲٪ و ۸/۲٪ گزارش شد.[۸]

ژنتیک دیابت

دیابت تا ۵٪ جمعیت کشورهای توسعه‌یافته را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد که این شیوع بین جمعیت‌ها و گروه‌های نژادی مختلف، متفاوت می‌باشد. درحالی‌که مطالعات مهاجرت بیانگر نقش محیط به‌خصوص در دیابت می‌باشد، شواهد مطالعات دوقلوها و خانواده‌ها پیشنهاد کرده است که ژنتیک نقش مهمی در ایجاد دیابت شیرین نوع دوم دارد. شواهدی بر نقش ژنتیک در دیابت به‌شرح ذیل وجود دارد. وجود طیف وسیع و متفاوت بروز دیابت در جوامع مختلف پیشنهاد می‌کند که ژنهای متفاوت زمینه‌ای در ایجاد آن نقش دارد. تجمع فامیلی دیابت به نفع این است که بیماری، زمینه ژنتیکی دارد. انواع مطالعات خانواده، شیوع دیابت را در بستگان بیماران از ۳۰-۱۰٪ در مقایسه با ۶-۱٪ بین بستگان غیردیابتی‌ها نشان داده است. در دیابت نوع دوم، وقوع بیماری در افرادی که خویشاوند درجه اول بیمار می‌باشند افزایش می‌یابد. ریسک بیماری دیابت تیپ II در فرزندان یک بیمار دیابتی ۴۰٪ بوده و اگر هر دو والدین دیابتی باشند این ریسک به ۷۰٪ افزایش می‌یابد.

در مطالعات مختلف بین ۴۵ تا ۹۶٪ دوقلوهای یک تخمی (monozygote) برای دیابت هماهنگ (concordant) هستند. در صورتی که دوقلوهای دوتخمی (dizygote) تنها بین ۳ تا ۳۷٪ هماهنگ می‌باشند. مطالعات جدیدتر دوقلوها که در آن میزان هماهنگی برای دیابت نوع I و II به‌طور جداگانه مورد توجه قرار گرفته‌اند، میزان هماهنگی در دوقلوهای یک‌تخمی برای نوع I در حدود ۵۰-۳۰٪ می‌باشد درحالی‌که برای نوع II افزون بر ۹۰٪ بوده است. این امر نشانه اهمیت بیشتر ژنتیک در دیابت نوع II در مقایسه با نوع I می‌باشد.[۳] در قریب به اتفاق موارد، دیابت نوع II، بیماری چندعاملی بوده و فاکتورهای خارجی علاوه بر ژنتیک مانند سن،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی و چاقی نقش اصلی در اتیولوژی بیماری دارند. مشاهدات دموگرافیک، اثر تغییرات در فاکتور محیطی و وقوع دیابت نوع II را مشخص کرده است. ریسک نسبی بالاتری در خویشاوندان درجه اول بیماران دیابت نوع II برای ابتلا به بیماری دیابت وجود دارد که تأییدکننده نقش ژنتیک در دیابت می‌باشد.[۹] از نظر ژنتیک، دیابت نوع II شامل اشکال منوژنیک و پلی‌ژنیک می‌باشد که در ذیل اشکال عمده توصیف خواهند شد.

فرم تک‌ژنی دیابت نوع‌دو(Monogenic form of Diabetes type 2)

در اشکال تک‌ژنی، ژن درگیر برای ایجاد بیماری هم ضروری و هم کافی است. نقش فاکتورهای محیطی کم بوده و یا تأثیری ندارد. این فرم تک‌ژنی MODY (Maturity Onset Diabetes Of Youth) معمولاً در افراد جوان‌تر اغلب در دهه دوم یا سوم زندگی ایجاد شده و افزایش خفیف در قند خون دیده می‌شود. تاکنون شش نوع مختلف این بیماری و ژنهای درگیر آنها شناسایی شده‌اند که به‌صورت اتوزومال غالب و با احتمال خطر ایجاد ۵۰٪ در بستگان درجه یک به ارث می‌رسند.

فرم چندعاملی دیابت‌نوع‌دو(Polygenic from of Diabetes type 2)

فرم پلی‌ژنیک دیابت تیپ دو و عوارض آن، پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ای دارد و فاکتورهای محیطی و ژنتیکی هر دو نقش زیادی در بروز آن دارند. علائم فنوتیپی بیماری نیز پیچیده بوده و این بیماران اختلال در تعدادی از بافتهای دارای نقش در تنظیم متابولیسم گلوکز شامل مقاومت به انسولین در عضله، کبد و بافت چربی را نشان می‌دهند. در افراد مستعد به دیابت، قبل از شروع دیابت، مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود و نقص در عملکرد جزایر بتای پانکراس نیز برای ایجاد دیابت ضروری است. مشخص‌شدن ژن‌های مسئول برای دیابت نوع دو، برای فهم پاتوفیزیولوژی این اختلال ضروری است. با توجه به تعدد ژن‌های درگیر، پیشرفت در کشف این ژن‌ها کند می‌باشد. واریانت‌های ژنتیکی در ژنی که یک عضو از خانواده پروتئازسیستئینی شبه calpain بنام calpain-10 (CAPN 10) را کد می‌کنند با افزایش ریسک دیابت مرتبط است. به نظر می‌رسد که اثرات پلی‌مورفیسم‌های در خطر به‌وسیله کاهش در بروز calpain-10 در بافت‌ها اثر می‌کند. مهار فعالیت calpain در جزایر پانکراس، ترشح انسولین را کاهش می‌دهد.[۱۰] برای تعیین فاکتورهای ژنتیکی دیابت نوع دو و عوارض آن از دو روش شایع استفاده شده است:

الف) **The candidate gene approach**: نقص در ژنهای کدکننده پروتئین‌هایی که در مسیر کنترل انسولین و هموستاز گلوکز نقش دارند، کاندیدهای خوبی برای دیابت نوع دوم می‌باشند. یک روش قوی در یافتن این نقص‌ها، یافتن ارتباط واضح بین دیابت نوع II و یک پلی‌مورفیسم عملکردی در ژن کاندید می‌باشد که معمولاً با مقایسه اتفاقی نمونه بیماران دیابت نوع II با گروه کنترل مشخص می‌شود. تاکنون بیش از ۲۵۰ ژن کاندید برای دیابت نوع دوم مطالعه شده است که بیشتر مطالعات نتوانستند ارتباط ثابتی را نشان دهند.[۹] در مورد ژنهای درگیر در ترشح یا عمل انسولین مانند IRS1، رسپتور گلوکاگون، SUR، PPARγ، نقش خفیفی دیده شده است که محدود به درصد کمی از بیماران دیابتی می‌باشد.

ب) **Genomic wide scan**: برای مشخص‌کردن ژنهای جدید دیابت نوع II، از Genomic wide scan با استفاده از مارکرهای پلی‌مورفیک استفاده به‌عمل می‌آید. روش کلاسیک برای لوکالیزاسیون ژن به‌وسیله Linkage analysis در خانواده‌های چندنسلی (Multigenerational families)، استراتژی مناسبی برای مطالعه مولکولی دیابت نوع II و عوارض آن نیست. در این موارد می‌توان از متد آنالیز Non-parametric استفاده کرد زیرا در این روش نیازی به دانستن نوع توارث، فرکانس آلل‌های بیماری یا نفوذ (penetrance) آنها ندارد. یک روش شایع استفاده از Affected Sib Pair (ASP) با استفاده از مارکرهای پلی‌مورفیسم اتفاقی می‌باشد. در ASP فقط به زوج‌های سالم دارای فرزندان مبتلا (Affected sibs) نیاز است. روش ASP برای آنالیز دیابت نوع دوم مناسب است زیرا معمولاً فقط یک یا دو نسل در یک خانواده با یک بیماری در دسترس هستند.[۹] بعضی از ژنهای مطالعه شده در دیابت نوع دوم در جدول شماره۱ آمده است.[۱۱]

چاقی و ژنتیک آن: چاقی تجمع زیاد انرژی به‌شکل چربی می‌باشد که به‌طور شایع سبب اختلال در سلامتی می‌شود. چاقی بیماری مزمنی است که در ارتباط با بیماری‌های جدی متعددی می‌باشد. چاقی ریسک فاکتور اصلی برای چندین بیماری مزمن مانند بیماری عروق کرونر قلب، دیابت نوع دوم، هیپرتانسیون، حمله مغزی (Stroke) و نیز سرطان‌های پستان، آندومتر، پروستات و کولون می‌باشد. چاقی براساس شاخص توده بدن (BMI) محاسبه و در مقادیر بالای ۳۰ تعریف می‌شود. افزایش وزن بدن با افزایش مرگ‌ومیر مرتبط است و چاقی کشنده (Morbid obesity) با میزان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

مورتالیتی بالاتری همراه است.[۱۲] در آمریکا عوارض چاقی شامل ۳۰۰۰۰۰ مرگ در سال می‌باشد. هزینه پزشکی در موارد چاقی و عوارض آن بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار در سال می‌باشد. وقوع چاقی در سراسر دنیا رو به افزایش است. در آمریکا به تنهایی ۶۱٪ افراد ۷۴-۲۰سال (۱۱۰ میلیون نفر) به‌عنوان فرد دچار افزایش‌وزن (overweight) یا چاق در نظر گرفته می‌شوند. وقوع چاقی در بچه‌ها و نوجوانان نیز در حال افزایش است. احتمال وقوع بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند دیابت از BMI کمتر از ۲۵ شروع به افزایش می‌کند.[۱۰] چاقی به‌وسیله فاکتورهای ژنتیکی، محیطی و رفتاری مشخص می‌شود که از طریق مدیاتورهای فیزیولوژیک در برداشت و مصرف انرژی عمل می‌کنند.[۱۳] چندین سندرم ژنتیکی مرتبط با چاقی وجود دارد. شایع‌ترین سندرم مرتبط با چاقی، سندرم Prader-Willi می‌باشد که اختلال کروموزومی با حذف (deletion) در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ می‌باشد. علائم بیماری شامل چاقی، هیپوتونی، عقب‌ماندگی ذهنی، کوتاهی قد، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک و دست و پاهای کوچک می‌باشند. بعضی دیگر از سندرم‌های ژنتیکی همراه با چاقی در جدول شماره۲ آمده است.[۱۳]

اشکال منوژنیک چاقی

این جهش‌ها منجر به چاقی کشنده در ایام کودکی می‌شوند بدون اینکه علائم مشخصه سندرم‌های مرتبط با چاقی را همراه داشته باشند. از این موارد می‌توان به سندرم‌های کمبود Congenital leptin deficiency و Leptin Receptor deficiency و POMC deficiency و Prohormone convertase 1 deficiency و Melanocortin 4 Receptor deficiency اشاره نمود.[۱۳]

اشکال پلی‌ژنیک چاقی: تأثیرات ژنتیک، محدود به چاقی شدید نمی‌باشد بلکه اثرات آن در تمام محدوده وزن بدن بروز می‌کند. تغییرات ناشی از تأثیرات ژنتیکی در توده چربی بدن اغلب متعدد بوده و حالت مداخله‌ای دارد. هر واریانت منفرد فقط تاثیر متوسطی خواهد داشت. به علت این پیچیدگی، جستجو برای ژنهای مستعدکننده چاقی به‌صورت یک مبارزه (challenge) درآمده است. همچنان‌که در ژنتیک دیابت بیان گردید، استراتژی‌هایی که به‌طور رایج انجام می‌شود جستجو برای یافتن واریانت‌های ژنتیکی مختلف در بین افراد چاق و نرمال جامعه می‌باشد. تاکنون مطالعات وابستگی بیشتر محدود به ژن‌هایی بوده که اختلال عملکرد آنها ممکن است از نظر منطقی سبب چاقی شود مثلاً از طریق اثرات ژنها در برداشت و مصرف انرژی یا Nutrient partitioning. ژنهای مرتبط با چاقی بررسی شده در مطالعات وابستگی زیاد بوده و بعضی از آنها در جدول شماره۳ آمده است.[۱۳] استعداد چاقی به میزان زیادی توسط فاکتورهای ژنتیکی مشخص می‌شود ولی بروز فنوتیپی آن، محیطی می‌باشد. برای مثال در جمعیتی که دسترسی به کالری آنها محدود می‌باشد افراد با زمینه ژنتیکی بالا ممکن است نسبتاً درصد adiposity بالاتری داشته باشند ولی سطح متوسط آنها هنوز پایین‌تر می‌باشد. به‌هرحال در حضور رژیم پر از چربی و کالری، توزیع adiposity به سمت افراد با زمینه ژنتیکی مستعد، شیفت کرده و منجر به بروز چاقی کشنده می‌شود. توانایی برای مشخص‌کردن تداخلات بین فاکتورهای‌ژنتیکی و محیطی مشکل می‌باشد زیرا ممکن است تأخیر زیادی تا زمان تماس با محیط obesogenic وجود داشته باشد. ارتباط بین واریانت pro12Ala در Nuclear proxisome proliferators activator receptor gamma 2 (PPARγ2) و نسبت رژیم چربی polyunsaturated به چربی saturated مطالعه شده است و به‌عنوان شواهدی بین مداخله ژن و تغذیه می‌باشند.[۱۳]

پس از بحث‌های انجام شده به چند مطالعه وابستگی در مورد دیابت و چاقی به‌عنوان نمونه اشاره می‌شود. در مطالعه Esterbauer و همکاران در اتریش، رابطه پلی‌مورفیسم ۸۶۶G/A- پروموتور UCP2 و چاقی مورد بررسی قرار گرفت.[۱۴] این مطالعه در افراد با BMI>۳۰ جمعیت قفقازی‌های اروپایی در اتریش صورت گرفت و متوسط سنی آنها ۵۵-۳۰ سال ب ۳۴۰ فرد چاق با ۲۵۶ فرد غیر چاق از همان نژاد مقایسه شدند، در گروه چاق ۴۶٪ G/G و ۴۱٪ G/A و ۱۳٪ A/A و در گروه کنترل ۳۳٪ G/G و ۵۰٪ G/A و ۱۷٪ A/A بودند. در افراد چاق کاهش مختصر ولی ارزشمند از نظر آماری با آلل A از ژن UCP2 وجود داشت. نویسندگان پیشنهاد کردند که چون خطر تخمینی هتروزیگوت G/A و هموزیگوت A/A مشابه هستند، آلل در خطر (G) اثر مغلوب (recessive) دارد و ژنوتیپ A/A از پروموتور ژن UCP2 با BMI کمتر مرتبط است.[۱۴] در مطالعه D'Adamo و همکاران ۴۸۸ بیمار دیابت تیپ II و ۵۶۵ فرد غیر دیابتی از نظر ژنوتیپ ۸۶۶G/A- بررسی شدند.[۱۵] از افراد دیابتی ۱۳/۳٪ و در افراد غیر دیابتی ۹/۲٪ ژنوتیپ A/A داشتند و دیدند که اختلاف در دو گروه معنی‌دار بود (P=۰/۰۳۷). بعد از تنظیم کردن برای سن و جنس، مشاهده شد که

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

تفاوت در توزیع ژنوتیپ بین مردان اختلاف معنی‌دار نداشت یعنی ژنوتیپ A/A-۸۶۶- با دیابت در زنان و نه در مردان مرتبط می‌باشد در نتیجه ژنوتیپ A/A-۸۶۶- از ژن UCP2 ممکن است در استعداد به دیابت از طریق اثر بر حساسیت به انسولین نقش داشته باشد.[۱۵]

در مطالعه Kermpler و همکاران در اتریش ارتباط پلی‌مورفیسم G/A از پروموتور ژن UCP2 با چاقی بررسی شد. در این مطالعه در ۳۹ فرد چاق غیر دیابتی مشاهده شد که پلی‌مورفیسم G/A با چاقی رابطه دارد و سپس برای بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم با دیابت تیپ دو در افراد چاق مطالعه‌ای دیگر انجام شد که در این مطالعه ۲۰۱ بیمار دیابتی چاق با گروه کنترل که افراد چاق غیردیابتی بودند بررسی شدند. ژنوتیپ G/G به‌عنوان ژنوتیپ در خطر برای چاقی مشخص شد و با دو برابر کاهش خطر دیابت تیپ دو در افراد چاق همراه است.[۱۶]

در مطالعه Dalgaard و همکاران در دانمارک، پلی‌مورفیسم پروموتور UCP2 و بروز چاقی مورد ارزیابی قرار گرفت. چند شکلی پروموتور UCP2 از عضلات اسکلتی و بافت چربی سفید در ۶۰ فرد چاق بررسی شد و شیوع پلی‌مورفیسم A/G866- بدست آمد.[۱۷] سپس این پلی‌مورفیسم در ۷۴۹ مرد چاق و ۸۱۶ مرد نرمال بررسی شد. شیوع آلل A866- در گروه کنترل ۴۰/۷٪ و در گروه چاق ۳۹/۶٪ بود و هیچ تفاوت آماری بین این دو گروه وجود نداشت. چندشکلی‌های پروموتور UCP2 از جمله واریانت شایع آن A/G866- با چاقی در افراد دانمارکی رابطه مهم آماری نداشت.[۱۷]

در مطالعه Bulotta و همکاران در ایتالیا، ۷۴۶ بیمار دیابتی و ۳۲۷ فرد نرمال از نظر پلی‌مورفیسم G/A مطالعه شدند.[۱۸] در گروه دیابتی ۵۰/۱٪ پلی‌مورفیسم G/G، ۴۲/۵٪ پلی‌مورفیسم G/A و ۷/۴٪ پلی‌مورفیسم A/A داشتند. در نتیجه وجود آلل A866- با کاهش ریسک دیابت در جمعیت آنها رابطه دارد و آلل A/G866- با افزایش ریسک دیابت همراه می‌باشد.

مطالعه مشابهی که بر اساس اطلاعات ما برای اولین بار در ایران، توسط نویسندگان این مقاله انجام شد نشان داد که توزیع فراوانی پلی‌مورفیسم‌های UCP2 در جمعیت سالم ایرانی با قفقازی‌های اروپایی مشابه بوده ولی اختلاف معنی‌داری با جمعیت ژاپنی دارد.[۲۲-۱۹] در جمعیت ایرانی نرمال، بین پلی‌مورفیسم GG با افزایش سطح HDL ارتباط وجود دارد (P=۰/۰۲۷). از نظر آماری، ارتباط واضحی بین پلی‌مورفیسم‌های پروموتور ژن UCP2 در بروز دیابت و چاقی مشاهده نشد.[۲۲] نسبت شانس (odds ratio) بین پلی‌مورفیسم GG و GA معادل ۰/۵ با فاصله اطمینان ۰/۲۴–۱/۰۷ در گروه چاقی بود، که نشانه نقش پروتکتیو آلل G در برابر چاقی می‌باشد. این مطالعه نشان می‌دهد که ژن UCP2 را می‌توان به‌عنوان هدفی برای مطالعات اتیولوژیک و درمانی چاقی در نظر گرفت.

مطالعه وابستگی دیگری نیز در خصوص ارتباط بین چندشکلی‌های ژن PPARγ2 با چاقی در جمعیت ایرانی انجام گردید که نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala این ژن با چاقی رابطه دارد و داشتن آلل G (آلانین) با افزایش BMI و کاهش قند خون ناشتا پیوستگی دارد.[۲۳،۲۴]

در پایان این نوشتار، مطالعه مقالات زیر قبل از طراحی هر تحقیق مشابهی توصیه می‌گردد: مشکلات مربوط به انجام مطالعات وابستگی به‌ویژه با رویکرد ویژه به بیماری دیابت نوع دوم در مقاله مک کارتی و همکاران،[۲۵] با نقد و توضیح مطالعات کانازاوا[۲۶] و هارا[۲۷] اشاره شده‌اند. مقاله ادواردز و همکاران به‌خوبی و تفضیل نحوه محاسبه حجم نمونه و قدرت مطالعات وابستگی که مشکل اصلی در طراحی تحقیق مورد- شاهدی است را بیان می‌نماید.[۲۸]

به‌طور خلاصه، بیماری‌های شایع غددی نظیر دیابت، معجونی از کشفیات ژنتیک را در بردارند[۲۹] که افراد را مستعد بیماری و عوارض آن به شکل متفاوتی می‌نمایند.

مطالعات وابستگی به‌عنوان ابزاری قوی برای شناخت تاثیرات تجمعی متغیرهای کوچک در اختیار محققین قرار دارد.[۳۰] در این راستا، همکاری مشترک و نزدیک بین دو گروه متخصصین بالینی و علوم پایه در طراحی و جداسازی دقیق گروه‌های مورد و شاهد ضرورتی اجتناب‌ناپذیر می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

جدول-۱ برخی پلی‌مورفیسم‌های انتخابی در ژنهای کاندید برای دیابت تیپ II

ژن کاندید	موقعیت کروموزومی
Adiponectin (APM1)	3q27
β3-adrenergre receptor (ADRB3)	8p12-p11.2
Beta 2/Neuro D	7q32
Carboxypeptidase E (CPE)	4p 32.3
CD33	4p12
CTLA4	2q33
Frataxin (FRDA)	9q13-q21
Gastric inhibitory polypeptide receptor (GIPR)	19q13.3
Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1R)	6p21
Glucagon receptor (GCGR)	17q25
Glucose transporter-2 (GLUT-2)	3q26.1-q26.2
Glucose transporter-4 (GLUT-4)	17p13
Glocagon synthase (GYS 1)	19q13.3
Hexokinase II (HK2)	2p13
Insulin (INS)	11p15.5
Intestinal fatty acid binding protein (FABP2)	4q28-q31
Inward rectifying potassium channel (Kir 6.2)	11p15.1
Islet amyloid polypeptide (IAPP)	12p12.3
Islet-1 (ISL-1)	5q11.1
Lamin A/C (LMNA)	1q21.2-q21.3
Paired box gene 4 (PAX 4)	7q32
Peroxisome proliferators-activated receptor-γ2	3q25
Phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K)	17p13.1
Plasma cell differentiation antigen (PC-1)	6q22
Presenilin 2 (PSEN 2)	1q31-q42
Prohormone convertase 1 (PCSK1)	5q15-21
Prohormone convertase 2 (PCSK2)	20p11.2
Protein phosphate type 1 (PPP1R3)	7q31.1
Ras associated with diabetes (RAD)	16q22
Resistin (RSTN)	19p13.2
Sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+ transport ATPase3 (SBRCA3) (ATP2A3)	17p13
Sulfonylurea receptor-1 (SUR1)	11p15.1
Uncoupling protein 2 (UCP2)	11q13.3
Vitamin D binding protein (GC)	4q12
Vitamin D receptor (VDR)	12q12-q14

جدول-۲ برخی سندرمهای تک ژنی انسان همراه با چاقی

سندرم	علائم بالینی همراه	موقعیت کروموزومی
Ulnar mammary syn. (AD)	نواقص اولنا، تأخیر در بلوغ، hypoplastic nipples	12q24.1
Alstrom syn. (AR)	دیستروفی شبکیه، کری حسی عصبی، دیابت	2p13
Cohen syn. (AR)	Prominent central incisors، میکروسفالی، افتالموپاتی	8q22
Borjeson-Forssman-Lehmann syn.	عقب‌افتادگی ذهنی، هیپوگنادیسم، گوشهای بزرگ	Xq26
Mehmo syn.	عقب‌افتادگی ذهنی، تشنج، هیپوگنادیسم، میکروسفالی	Xp22.13
Simpson- Golabi- Behmel- type 2	نواقص سر و صورت، اختلالات اسکلتی و احشایی	Xp22
Wilson-turner syn.	عقب‌افتادگی ذهنی، ژنیکوماستی، tapering fingers	Xp21.2

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

جدول-۳ برخی ژن‌های کاندید برای چاقی

ژن	نام	محل کروموزومی
LEPR	Leptin receptor	1p31
POMC	Pro-opiomelanocortin	2p23.3
GHRL	Ghrelin	3q26-p25
NPY5R	Neuropeptide Y5 receptor	4q31-q32
CART	Cocaine- and amphetamme-regulated transcript	5q
MC4R	Melanocortin 4 receptor	18q22
CCKAR	Cholecystokinin A receptor	4p15.2-p15.1
ADRB2	Adrenergic 2 receptor	5q31-q32
PPARG	Proxisome proliferative activated receptor-γ	3p25
GRL	Glucocorticoid receptor	5q31-q32
UCP 2	Uncoupling protein 2	11

References

1. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992: 8: 287-338.
2. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994: 265: 2037-48.
3. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. Diabetic medicine 2005; 22:517-535.
4. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003: 33: 228-37.
5. Diabetes Data. Compiled 1977. US Dept of Health, Education and welfare publication. NO (NIH) 78-1468. Washington DC: 1978.
6. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence numerical, estimates and projection. *Diabetes care* 1998: 21: 1414-31.
۷. نوایی لیدا، کیمیاگر مسعود، عزیزی فریدون. بررسی شیوع دیابت و IGT در اسلامشهر و مقایسه روش غربالگری با نتایج OGTT برای تشخیص اختلالات تحمل گلوکز. پژوهش درپزشکی ۱۳۷۶; سال ۲۱، شماره ۱: صفحات ۸۵ تا ۹۸.
8. Larijani B, Bastanhagh M, Pajouhi M, et al. Prevalence of NIDDM in Tehran. Proceeding of the third international congress on Endocrine Disorders, Tehran, September 1995; 4-5.
9. van Tilburg J, van Haeften TW, Pearson P, Wijmenga C. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. *J Med Genet* 2001: 38: 569-78.
10. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams textbook of endocrinology 2003. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders: p. 491-551.
11. leroith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus, a fundamental and clinical text. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: p. 151.
12. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, Vanitallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999: 282: 1530-38.
13. Stephan O'Rahilly, Farooqi IS. The Genetics of Obesity in humans. www.Endotext.com. 2003. Chapter 8 (access: 1 Sep. 2005)
14. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F, et al. A common polymerphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet* 2001: 28: 178-83.
15. D'Adamo M, Perego L, Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, Andreozzi F, et al. The -866A/A genotype in the promoter of the human uncoupling protein 2 gene is associated with insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2004: 1905-10.
16. Krempler F, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K, et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 Enhances obesity Risk but Reduces type 2 Diabetes Risk in obese Middle-Aged Humans. *Diabetes* 2002; 51: 3331-5.
17. Dalgaard LT, Andersen G, Larsen LH, Sorensen TI, Andersen T, Drivsholm T, et al. Mutational analysis of the UCP2 core promoter and relationships of variants with obesity. *Obes Res* 2003; 11: 1420-7.
18. Bulotta A, Ludovico O, Coco A, Di Paola R, Quattrone A, Carella M, et al. The common-866G/A polymorphism in the promoter region of the UCP-2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes in Caucasians from Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005: 90: 1176-80.
۱۹. حیدری جواد، اکرمی سید محمد، حشمت رامین، فخرزاده حسین، پژوهی محمد. بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم پروموتور ژن UCP2 با چاقی و دیابت تیپ دو. ۱۳۸۴ (پایان نامه فوق تخصص غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

۲۰. اکرمی سید محمد، امیری پروین. فصل کتاب عوامل ژنتیکی در بیماری‌های شایع. در کتاب ژنتیک بیماری‌ها به تالیف جمعی از اساتید دانشگاه علوم پزشکی تهران، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۸۳، صفحات: ۲۴۳ تا ۲۹۹.

۲۱. حیدری ج، اکرمی سید محمد، حشمت رامین، امیری پروین، فخرزاده حسین، پژوهی محمد. وضعیت چند شکلی پروموتور ژن UCP2 در جمعیت سالم ایرانی. مجله دیابت و لیپید ایران. دوره ۵، شماره ۳، بهار ۱۳۸۵،صفحات ۲۰۹ تا ۲۱۵.

22. Akrami SM, Heidari J, Heshmat R, Amiri P, Fakhrzadeh H, Pajouhi M. The Common-866G/A Polymorphism of the UCP2 Gene in Healthy Iranians Compared with World Populations. *Human Biology* 2007. (In press)

۲۳. میرزایی حسن، گل محمدی تقی، اکرمی سید محمد، دوستی محمود، نخجوانی منوچهر. بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن PPARγ2 با چاقی و دیابت نوع دو در جمعیت ایرانی. ۱۳۸۵ (پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران).

24. Mirzaei H, Akrami SM, Golmohammadi T, Doosti M, Nakhjavani M, Yekani NejaD MS. Effect of the Pro12Ala polymorphism in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) γ2 gene in the Iranian Diabetic and Obese Subjects. Homozygosity of the Ala Allele Confers a higher BMI. Submitted.

25. McCarthy MI, Groop PH, Hansen T. Making the right associations. *Diabetologia* 2005; 48: 1241-3.

26. Kanazawa A, Kawamura Y, Sekine A, Iida A, Tsunoda T, Kashiwagi A, et al. Single nucleotide polymorphisms in the gene encoding Kruppel-like factor 7 are associated with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1315-22.

27. Hara K, Horikoshi M, Kitazato H, Yamauchi T, Ito C, Noda M, et al. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1307-14.

28. Edwards BJ, Haynes C, Levenstien MA, Finch SJ, Gordon D. Power and sample size calculations in the presence of phenotype errors for case/control genetic association studies. *BMC Genet* 2005; 6: 18.

29. Freeman H, Cox RD. Type-2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. *Hum Mol Genet* 2006; 2: R202-9.

30. Abou-Sleiman PM, Hanna MG, Wood NW. Genetic association studies of complex neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1302-4.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]

Association studies in the common endocrine diseases *(review article)*

Akrami SM.[1*]
Heidari J. [2]

1. Department of Medical Genetics.
2. Endocrine and Metabolism Research Center, Shariati Hospital.

Tehran University of Medical Sciences.

*Corresponding author
Department of Medical Genetics, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Tehran 14176-13151
Tel: +98-21-88953005
Email: akramism@tums.ac.ir

Abstract

Our understanding of the pathogenesis of endocrine disorders increase rapidly by genetic studies at the molecular level. Common endocrine disorders such as diabetes mellitus, obesity, osteoporosis, dyslipidemia and cancer follow the multifactorial model in the genetic aspect. This review tries to clarify the approach in molecular studies of such diseases for clinicians in different specialties. How to evaluate a possible association between a single nucleotide polymorphism and an endocrinopathy or its complication is the main concern of this review. Two approaches for gene mapping will be discussed as well as main challenges regarding each approach. All such genetic studies ideally include some test of the association between genome sequence variation and the phenotype of interest such as the trait itself, the presence of a given complication, or measures of some endocrinopathy-related intermediate trait.
Despite different advances in this analysis, there are major concerns regarding the overall performance and robustness of genetic association studies. By using powerful new high-throughput methods, further insights to molecular basis of such endocrine disorders can be expected. Close correlation between geneticists and clinicians can effectively bridge between basic sciences and clinical investigations.

Keywords: Association Study, genetic, Endocrine Disease.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-10-08]