

بررسی فنوتیپهای مختلف کلاس یک HLA در بیماران دیابتی نوع II

مراجعه کننده به مرکز دیابت یزد

دکتر محمد افخمی اردکانی^۱ ، دکتر سید مهدی کلانتر^۲ ، دکتر سعیده مرادپور^۳

چکیده

دیابت از شایعترین بیماریهای متابولیک است که شیوع آن را در اجتماع ۲-۱ درصد تخمین می زنند و از این تعداد حدود ۹۰ درصد مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند. دیابت با ریسک فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلف ارتباط دارد. ارتباط نوع I دیابت (نوع وابسته به انسولین) با سیستم HLA ثابت شده است (HLA DR4 , DR3) دیابت نوع II دارای یک زمینه ژنتیکی قوی است به طوری که در دو قلوهای مشابه ۹۰-۱۰۰ درصد مطابقت وجود دارد ولی پایه دقیق ژنتیکی آن ناشناخته و ممکن است بیش از یک مکانیسم پاتولوژیک در ایجاد آن دخالت داشته باشد تا امروز ارتباط ثابت شده ای بین دیابت نوع II با سیستم HLA یافت نشده است اما بنا به نظر برخی از محققین دیابت نوع II نیز با فنوتیپهای خاصی از HLA در ارتباط است. این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی و به روش گذشته نگر انجام شده است و به روش آسان تعداد ۴۹ نفر مبتلایان به دیابت نوع II به عنوان گروه مورد انتخاب شده و ۵۳ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. بررسی فراوانی فنوتیپهای مختلف کلاس یک HLA بین دو گروه مورد و شاهد نشان داد ، HLA CW (P= ۰/۰۲۷) و HLA B35 (P= ۰/۰۰۲) و HLA B22 (P= ۰/۰۲۷) در گروه شاهد و HLA BW4 (P= ۰/۰۰۱) در گروه مورد بیشتر است. در این مطالعه بین جنس و شیوع فنوتیپهای مختلف کلاس یک HLA در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری به دست نیامد.

واژه های کلیدی : HLA ، دیابت نوع II (NIDDM)

مقدمه

دیابت یکی از بیماریهای شایع و با اهمیت در سطح جهان می باشد. بیش از ۱۴ میلیون نفر در ایالت متحده گرفتار دیابت هستند^(۱). حدود ۹۰ درصد آنان مبتلا به دیابت نوع II و بقیه مبتلا به دیابت نوع I می باشند. حدود ۵۰ درصد از مبتلایان به دیابت نوع II تشخیص داده نشده اند و لذا درمان هم برای آنها صورت

۱- استادیار گروه داخلی ، فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم

۲- دانشیار گروه ژنتیک

۳- پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

نگرفته است^(۲). این بیماری دارای عوارض حاد متابولیکی است که در صورت وقوع برای انسان خطرات بالقوه ای در بردارد بعنوان مثال هیپوگلیسمی ، علت ۷ درصد مرگ های ناشی از دیابت است و کتواسیدوز و کمای هیپراسمولار به ترتیب باعث ۱۰٪ و ۵۰٪ مورتالیتی در این بیماران می شوند^(۳).

دیابت عامل اصلی نابینایی بزرگسالان ۷۴-۲۰ ساله ، آمپوتاسیون های غیر تروماتیک اندام تحتانی^(۴) و مرحله انتهایی بیماری کلیوی محسوب می شود^(۵). شیوع دیابت در افراد بالای ۳۵ سال مناطق شهری ۱۴/۲ درصد است که نسبت به استانهای همجوار ۳-۲ برابر می باشد^(۶). دیابت با ریسک فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلفی ارتباط دارد. ارتباط دیابت نوع I

بودند و عدم ابتلا به دیابت در آنها اثبات شده بود انتخاب شدند. این دو گروه از نظر نژادی با هم یکسان بودند. روش اخذ اطلاعات استفاده از پرسشنامه وبه وسیله مشاهده و مصاحبه و با استفاده از نتایج آزمایشگاه تکمیل گردید. پس از آن افراد مورد بررسی جهت نمونه گیری و تعیین فنوتیپهای کلاس یک HLA به سازمان انتقال خون معرفی شدند.

تعیین فنوتیپهای مختلف کلاس I HLA از طریق سرولوژی به روش Naipal و همکاران انجام شد (۹).

تجزیه و تحلیل اطلاعات بدست آمده بوسیله آزمون مجدوز کای و Fisher Exact صورت گرفت.

نتایج

۴۹ نفر دیابتی غیر وابسته به انسولین در گروه مورد و ۵۳ نفر که مبتلا به دیابت نبودند در گروه شاهد قرار داشتند در گروه مورد ۱۸ نفر مرد و ۳۱ نفر زن و در گروه شاهد ۱۲ نفر مرد و ۴۱ نفر زن بودند. بیشترین فراوانی زیر گروه های HLA-A در گروه بیماران مربوط به HLA-A2 (۲۸/۶ درصد) و در گروه شاهد نیز مربوط به همین زیر گروه (۴۵/۳ درصد) بود تفاوتی بین دو گروه بوسیله آزمون مجدوز کای و Fisher Exact Test سنجیده شد و در هیچیک از موارد تفاوت معنی دار نبود. (جدول ۱).

(نوع وابسته به انسولین) با سیستم HLA ثابت شده است (HLA-DR4, HLA-DR3)، اما ارتباط ثابت شده بین نوع II دیابت ملیتوس - نوع غیر وابسته به انسولین - با سیستم HLA وجود ندارد (۷). دیابت نوع II دارای یک زمینه ژنتیکی قوی است بطوری که در دو قلوهای مشابه ۱۰۰-۹۰٪ مطابقت وجود دارد ولی پایه دقیق ژنتیکی آن ناشناخته است. ممکن است بیش از یک مکانیسم پاتولوژیک در ایجاد دیابت نوع II دخالت داشته باشد (۸). در این مطالعه بر آن شدیم تا فراوانی فنوتیپهای نوع مختلف کلاس یک HLA در دیابت نوع II را بررسی کنیم.

روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی و به روش گذشته نگر بر روی ۴۹ نفر دیابتی غیر وابسته به انسولین مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی درمانی دیابت یزد و ۵۳ نفر غیر دیابتی از تاریخ ۷۸/۹/۱ لغایت ۷۹/۶/۳۰ انجام شده است.

نمونه ها به روش آسان انتخاب شدند به این نحوه که یک روز از هفته انتخاب می شد و مراجعه کنندگان به مرکز دیابت استان یزد که مبتلا به دیابت نوع II بودند به عنوان گروه مورد انتخاب می شدند. گروه کنترل از بین بیمارانی که در یک روز خاص از هفته به درمانگاه داخلی بیمارستان افشار مراجعه کرده

جدول ۱: موارد مثبت انواع زیر گروههای HLA-A در دو گروه مورد و شاهد

P.Value	شاهد (۵۳ نفر)		مورد (۴۹ نفر)		زیر گروههای HLA -A
	درصد مثبت	تعداد مثبت	درصد مثبت	تعداد مثبت	
N.S	۳/۸	۲	۱۴/۳	۷	A1
N.S	۴۵/۳	۲۴	۲۸/۶	۱۴	A2
N.S	۵/۷	۳	۸/۲	۴	A3
N.S	۲۲/۶	۱۲	۱۴/۳	۷	A11
N.S	۳/۸	۲	۲	۱	A23
N.S	۳/۸	۲	۴/۱	۲	A24
N.S	۰	۰	۲	۱	A28

قابل توجه است که تمامی زیر گروههای کلاس یک HLA در مطالعه بررسی شد اما زیر گروههایی که در هیچکدام از نمودارها نداشتند در جدول حذف گردید.

بیشترین فراوانی زیر گروه های HLA-B در گروه بیماران به ترتیب مربوط به BW6 (۴۹ درصد) و B5 (۲۴/۵ درصد) و در گروه شاهد نیز به ترتیب مربوط به زیر گروهها HLA BW6 (۵۶/۶ درصد) و B5 (۳۷/۷ درصد) بود. تفاوت های بین دو گروه مورد و شاهد معنی دار نبود. در گروه شاهد: HLA B22، (P=۰/۰۲۷) و HLA B35، (P=۰/۰۰۲) در گروه شاهد و HLA BW4، (P=۰/۰۰۱) در گروه مورد بیشتر بوده است (جدول ۲).
 در گروه مورد ۲۰/۴ درصد و گروه شاهد HLA CW4 در گروه مورد ۲۴/۵ درصد بود که تفاوت معنی داری وجود نداشت HLA CW1 در گروه شاهد ۱۱/۳ درصد بود که بیانگر فراوانی بیشتر این فنوتیپ در گروه شاهد بود (P=۰/۰۲۷) (جدول ۳)
 بر حسب جنس بین موارد مثبت انواع زیر گروههای HLA-A-B-C در گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی داری به دست نیامد (جدول ۴).

جدول ۲: موارد مثبت انواع زیر گروههای HLA-B در دو گروه مورد و شاهد

P.Value	شاهد (۵۳ نفر)		مورد (۴۹ نفر)		زیر گروههای HLA-B
	درصد مثبت	تعداد مثبت	درصد مثبت	تعداد مثبت	
N.S	۳۷/۷	۲۰	۲۴/۵	۱۲	B5
۰/۰۲۷	۱۱/۳	۶	۰	۰	B22
۰/۰۰۲	۲۲/۶	۱۲	۲	۱	B35
۰/۰۰۱	۰	۰	۱۸/۴	۹	BW4
N.S	۵۶/۶	۳۰	۴۹	۲۴	BW6

* قابل توجه است که تمامی زیر گروه های کلاس یک HLA-B در مطالعه بررسی شد اما زیر گروه هایی که بیشترین فراوانی را داشتند در جدول زیر ذکر شده است.

جدول ۳: موارد مثبت انواع زیر گروههای HLA-C در دو گروه مورد و شاهد

P.Value	شاهد (۵۳ نفر)		مورد (۴۹ نفر)		زیر گروههای HLA-C
	درصد مثبت	تعداد مثبت	درصد مثبت	مورد مثبت	
۰/۰۲۷	۱۱/۳	۶	۰	۰	CW1
N.S	۱/۹	۱	۶/۱	۳	CW3
N.S	۲۴/۵	۱۳	۲۰/۴	۱۰	CW4
N.S	۰	۰	۲	۱	CW5

جدول ۴: موارد مثبت انواع فنوتیپ کلاس یک HLA (A,B,C) در دو گروه مورد و شاهد بر حسب جنس

شاهد (۵۳ نفر)				مورد (۴۹ نفر)				زیر گروههای HLA
زن		مرد		زن		مرد		
درصد	تعداد مثبت	درصد	تعداد مثبت	درصد	تعداد مثبت	درصد	تعداد مثبت	
۵۶/۶	۳۰	۱۸/۹	۱۰	۴۰/۸	۲۰	۲۰/۴	۱۰	A
۷۵/۵	۴۰	۳۰/۲	۱۶	۵۰	۲۴	۳۲/۶	۱۶	B
۳۰/۲	۱۶	۷/۵	۴	۱۸/۴	۹	۱۰/۲	۵	C

بحث

بیماری دیابت ملیتوس با ریسک فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلف ارتباط دارد. طبق مطالعات انجام شده دیابت نوع II دارای یک زمینه ژنتیکی قوی است^(۷).

در مطالعه ای گزارش شده است که شیوع دیابت و تست تحمل گلوکز مختل در والدین بیماران مبتلا به دیابت نوع II نسبت به والدین بیماران مبتلا به دیابت نوع I شیوع بیشتری دارد و در این مطالعه نتیجه گیری شد که زمینه فامیلی قویتری در بیماران دیابت نوع II نسبت به بیماران نوع I وجود دارد و برخی محققین نیز بر این عقیده اند که دیابت نوع II با فنوتیپهای متنوعی از HLA ارتباط دارد^(۸).

در مطالعه ما تفاوت شیوع فنوتیپهای کلاس یک، HLA بررسی شد که HLA B22 با $(P=0/027)$ و HLA B35 به $(P=0/002)$ در گروه شاهد و HLA BW4 با $(P=0/001)$ در گروه مورد دارای فراوانی بیشتری هستند.

در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۲ توسط Matsuda و همکارانش انجام شد فنوتیپهای HLA B40 و HLA B48 و HLA B60 با دیابت نوع II ارتباطی قوی داشتند ولی در این مطالعه هیچ ارتباطی بین HLA کلاس دو با دیابت نوع II وجود نداشت^(۷) در مطالعه ای که توسط Ida و همکاران در سال ۱۹۹۱ در ژاپن انجام شد بین بیماران مبتلا به NIDDM و افراد کنترل نرمال تفاوت قابل توجهی در فراوانی آنتی ژنهای HLA DR وجود نداشت^(۷).

مطالعه دیگری که توسط Ronald و همکاران در سال ۱۹۹۴ انجام شد مشخص شد که بیماران دیابت حاملگی (GDM)

که بعداً به سمت NIDDM پیشرفت کردند شیوع بسیار بالاتری از نظر HLA B41 و HLA DR2 نسبت به گروه کنترل داشتند^(۸).

در مطالعه ما تفاوت معنی داری از نظر شیوع فنوتیپهای HLA بین دو گروه مورد و شاهد بر حسب جنس وجود نداشت. بعضی مطالعات نشان داده اند که دیابت نوع I و II و دیابت حاملگی با آنتی ژنهای سیستم HLA ارتباط دارند و ریسک دیابت نوع I با حضور HLA DR4 افزایش و در حضور HLA B17 کاهش پیدا می کند معتقدند که می توان با تعیین انواع HLA دیابت نوع I را تشخیص داد^(۱۱).

Dittmer و همکارانش در مطالعه ای که در «نیوزلند» انجام دادند مشخص کردند که نژادهای غیراروپایی انسیدانس بالاتری از ابتلا به دیابت نوع II دارند و معلوم شد رابطه ای قوی بین دیابت نوع II با HLA B48, HLA B60 وجود دارد و وجود رابطه با آنتی ژنهای HLA B40 بیان کننده این است که MHC (Major Histocompatibility Complex) یا دیگر ژنهای روی کروموزوم ۶ در ایجاد دیابت نوع II نقش دارند^(۱۲).

مطالعه ای که روی بیماران دیابتیک مبتلا به گواتر و بیماران دیابتی بدون گواتر در کشور «تایوان» انجام گرفت مشخص شد که ۹۵ درصد بیماران دیابتیک مبتلا به گواتر زن هستند و در بیماران دیابتی مبتلا به گواتر تیر آنتی ژنهای A2, A9, A10, B27, BW46, CW1, DR1, DR5, DRW9 دو برابر بیماران دیابتیک بدون گواتر است^(۱۳).

References

1- Androdi . Diabetes Mellitus : Androli , Benett : Carpenter ; Plum Cecil Essential of Medicine . U.S.A , W.B.Saunders .1997. p. 533 - 551.

2- National Diabetes Information Clearinghouse . Diabetes statistics . Bethesda : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1994. (FPI Publication no .94-3822).

- 3- Daniel W, Foster : *Diabetes Mellitus* : fauci , Braunwald in : Harrison's principles of internal Medicine NewYork , Mc Graw-Hill Company . 1998 : 2060-2080.
- 4- Davidson .M.B . *Diabetes Mellitus Diagnosis and treatment Philadelphia* , Saunders Company 4 th ed , 1998 : 7-9.
- 5- Wilson .J . L . , Root . H . F, Marbele . A: *Diabetic Nephropathy a clinical syndrome* . New Eng MED 1957 : 245 : 245 ;513-517
- ۶- افخمی اردکانی . م ، وحیدی . ع ، احمدیه . م.ح « بررسی شاخصهای اپیدمیولوژی بیماری دیابت در بزرگسالان در گروه سنی ۳۰ سال و بالاتر شهری استان در سال ۱۳۷۷ » مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ، سال نهم ، شماره ۱ ، بهار ۱۳۸۰ : ص ۲۷-۲۲.
- 7- Matsuda . A , Kuzuya . T : *Glucose tolerance and insuline response in parents of patients with Insulin dependent and Juvenile – onset non-Insulin dependent diabetes Mellitus* . Diabetes – Res . Clin . Pract 1992 ; 16 (1) : 37-46.
- 8- Ronald . T . Acton , *Genes within the major histocompatibility complex (M.H.C) Predict NIDDM in African woman in Alabama* . PHD – Diabetes Care , 1994 , 17 : 1491 – 1494 .
- 9- Naipal. A.M , Amaro. D.j , Bwning . J.W et al : *Automated reading of propidium Iodide lymphocytic toxicity test for HLA typing Tissue antigen* 1984 , 24 : 302 – 306 .
- 10- Ida . T , Kuzuya . H, Hattori. M , Maruya . E . *Heterogeneity of non – Insulin – dependent diabetes in HLA types and clinical features : Compaison with Insulin – dependent mellitus* . Endocrinol , Jpn . 1991 Feb : 9-13.
- 11- Berkos .A.S , Orkodashvili .L.S , Potin .V.V . *Antigens of the HLA system in different types of diabetes mellitus* . *Probl Endokrinol (Mosk)* 1990 Jan – Feb ; 36(1) : 3 - 8
- 12- Dittmer.I, Woodfield.G, Simpson.I. *Non-insulin-dependent diabetes mellitus in New Zealand Maori: a relationship with Class II histocompatibility locus antigens*. N Z Med.J 1999 Feb 12;112 (1081):41.
- 13- Huang.H.S, Huang .M.J, Huang. C.C and et al. *HLA-A,B,C and DR antigens in Chinese With non-insulin – depenent diabetes : comparison with goitous diabetics* . Taiwan Yi Xue Hui Zhi 1989 Jan ; 88(1) : 43 - 7