

## تأثیر ژن‌های HLA-DQB1 و HLA-DRB1 بر سن شروع بیماری دیابت نوع یک (T1D)

آرزو صیاد<sup>۱</sup>، مهدی زمانی<sup>۲،۳\*</sup>، محمد تقی اکبری<sup>۴\*\*</sup>، فریدون مصطفوی<sup>۵</sup>، انوشیروان کاظم‌نژاد<sup>۶</sup>، محمد پژوهی<sup>۷</sup>

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۲- دانشیار، گروه نوروزنیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۳- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۵- دانشیار، گروه غدد، مرکز طبی کودکان، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۶- استاد، گروه آمار حیاتی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
- ۷- استاد، گروه پزشکی، مرکز تحقیقات غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۰/۰۱/۲۷  
پذیرش مقاله: ۹۰/۰۵/۰۲

### چکیده

هدف: تأثیر آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های HLA-DQB1 و HLA-DRB1 بر سن شروع بیماری دیابت نوع یک در ایران بررسی شد.

مواد و روش‌ها: آلل‌های HLA-DRB1، -DQB1 در ۱۰۵ بیمار دیابتی نوع یک و ۱۰۰ فرد سالم از قومیت‌های مختلف، با سن شروع بیماری مقایسه شد. بیماران براساس سن شروع بیماری به ۴ گروه سنی (۱۱-۱۰، ۱۱-۱۰، ۱۵-۲۰ و ۲۰ سالگی) طبقه‌بندی شدند و فراوانی هر یک از آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده در هر گروه سنی تعیین شد. تحلیل اطلاعات با استفاده از آزمون Fisher's Exact و تعیین نسبت خطر (OR) انجام گرفت.

نتایج: فراوانی آلل HLA-DRB1\*0401 با افزایش سن، کاهش می‌یابد در صورتی که فراوانی آلل HLA-DQB1\*0201 با افزایش سن، افزایش می‌یابد. آلل‌های HLA-DRB1\*0301 و HLA-DQB1\*0302 به ترتیب بیشترین فراوانی را در بیماران رده سنی ۶-۱۰ و ۵-۱۰ سال نشان می‌دهند. هاپلوتایپ HLA-DRB1\*0401- DQB1\*0302 به‌طور معنی‌داری بیشترین فراوانی را در بیماران رده سنی ۵-۱ سال (OR: ۶۹/۹۱۹)، DQB1\*0302 به‌طور معنی‌داری بیشترین فراوانی را در گروه سنی ۱۰-۶ سال (P: ۰.۰۲) نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که انواع آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های HLA-DRB1، -DQB1 با سن شروع بیماری دیابت نوع یک در ارتباط است. در این بین، افرادی که حامل آلل‌ها و هاپلوتایپ‌هایی هستند که موجب شروع بیماری در سن پایین‌تری می‌شود، باید هرچه سریع‌تر تحت مراقبت‌های پیشگیرانه قرار گیرند.

کلیدواژگان: دیابت نوع یک، سن شروع بیماری، HLA-DQB1، HLA-DRB1

\*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، گروه نوروزنیک، کد پستی: ۱۴۱۷۶۱۳۱۵۱  
Email: Mzamani@sina.tums.ac.ir

\*\*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، کد پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۶  
Email: mtakbari@modares.ac.ir

ایران وجود دارد.

اگرچه تخمین دقیقی از میزان بروز بیماری T1D در جمیعت ایران وجود ندارد ولی براساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ توسط پیشداد [۱۸] صورت گرفت، شیوع T1D در ۳/۷ نفر در سال گذارش، شد.

از آن جایی که ناحیه HLA بیشترین استعداد ژنتیکی به T1D را ایجاد می‌کند و همچنین میزان چندریختی (Polymorphism) در این ناحیه بسیار بالاست، در نتیجه شیوع این بیماری در جمعیت‌های مختلف، متفاوت می‌شود. شایع‌ترین آل‌های مستعد کننده به T1D در میان جمعیت‌های مختلف آل‌های HLA-DRB1\* 0401, 0301 و HLA-DQB1\* 0201, 0302 مستعد کننده DR3 و در جمعیت کره و ژاپن کمترین شیوع T1D را نشان می‌دهد. در جمعیت ژاپن آل‌های DR3/4 شیوع مستعد کننده DR3 دارد، در نتیجه سبب شده است که این جمعیت‌ها کمترین شیوع T1D را نشان دهد [۲۰، ۲۱]. همچنین در بین HLA-DRB1\*1501-های مختلف هاپلوتایپ DQA1\*0102-DQB1\*0602-های قوی‌ترین ارتباط محافظت‌کننده علیه T1D را نشان می‌دهد [۱۹]. برخی مقالات به تأثیر آل‌های مختلف ژن‌های HLA-DRB, DQB بر سن شروع ابتلا به T1D اشاره شده است. مثلاً در بعضی تحقیقات چنین نشان داده شده است که افرادی که بعد از ۱۵ سالگی به مبتلا شده‌اند، به طور معنی‌داری فراوانی بالاتری از ژنوتیپ non-DR3/non-DR4 را نشان دادند و همچنین در افرادی که سن ابتلایشان در سینین پایین‌تری از دوره کودکی بود، ژنوتیپ DR3/4 به طور معنی‌داری بالاتر بود [۲۲]. در تحقیق دیگری نیز نشان دادند که فراوانی هاپلوتایپ HLA-DRB1\*0901-های DQA1\*0302-DQB1\*0303 در بیماران رده سنی شروع بیماری ۱۰-۵ سال و فراوانی DR4-DQ4 در رده سنی شروع بیماری ۱۵-۱۱ سال به طور معنی‌داری بیشتر است [۲۳]. با این حال بعضی مقالات به تأثیر آل‌های مختلف ژن‌های HLA-DRB, DQB بر سن شروع ابتلا به T1D اعتقادی ندارند.

١ - مقدمة

دیابت نوع یک (Type 1 Diabetes: T1D)، بیماری خودایمن، چند عملی و چندزیستی است که بر اثر تخریب غیرقابل برگشت سلول‌های انسولین‌ساز پانکراس ایجاد می‌شود [۱]. ناحیه HLA Leukocyte Antigen (HLA) در [۱] ناحیه HLA Leukocyte Antigen (HLA) در موقعیت 6p21.3 مهم‌ترین ناحیه مرتبط با T1D است. ناحیه HLA مسئول حدود ۵۰ درصد از استعداد ژنتیکی به T1D است [۲، ۳]. مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با T1D، ژن‌های HLA-DRB و HLA-DQB (از دسته HLA Class II) است [۴-۶]. به دلیل پیوستگی قوی بین ژن‌های HLA-DRB و HLA-DQB، تعیین دقیق این که کدام ژن خطر ژنتیکی بالاتری برای ابتلا به T1D ایجاد می‌کند، مشکل است. در تحقیقات اخیر تأثیر هاپلوتاپ HLA-DR و HLA-DQ را مهم‌تر و مؤثرتر می‌دانند [۷-۱۰].

روش نام‌گذاری استانداردی توسط کمیته نام‌گذاری سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization: WHO) برای آلل‌های بسیار چندریختی (Polymorphic) تابعه HLA انجام شد. این نام‌گذاری به این صورت است که مثلاً در مورد HLA-DRB1\*2503 کلمه HLA ناجیه ژنی، D لکوس ژنی، R زیر واحد ژنی، B1 زنجیره پلیپپتیدی  $\beta$ ، 25 خانواده آللی، 03 آلل سوم این خانواده آللی را نشان می‌دهد.

تاکنون در ایران گزارشی از بررسی ژن‌های HLA-DRB1, -DQB1 و بیماری‌های مختلفی از جمله لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia) [۱۱]، لوسمی میلوبلاستیک حاد (Acute Myelogenous Leukemia) [۱۲]، لوسمی میلوبلاستیک مزمن (Chronic Myelogenous Leukemia) [۱۳]، کم خونی آپلاستیک (Aplastic Leukemia) [۱۴]، آسم و فانکونی (Fanconi's Disease) [۱۵]، پولمونری توبرکلوزیز (Pulmonary Tuberculosis) [۱۶]، پمفیگوس ولگاریس (Pemphigus Vulgaris) [۱۷] در

و برای ژنوتایپینگ HLA-DQB1 از کیت‌های با قدرت تفکیک پایین محصول شرکت BAG Health Care آلمان Histo Type SSP (استفاده شد. اطلاعات پرسشنامه (شامل: سن شروع بیماری، جنس، قومیت، سابقه بیماری خودایمن و ژنتیکی در فرد و خانواده) تمامی افراد بیمار T1D و سالم جمع‌آوری شد. بیماران براساس سن شروع بیماری به ۴ گروه سنی (۵-۶، ۱۰-۱۱، ۱۵-۱۶، ۲۰-۲۱ سال) طبقه‌بندی شدند و تعداد آلل‌ها، ژنوتایپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظتکننده در هر یک از گروه‌ها تعیین شد.

### ۳-۲- مطالعه آماری

اطلاعات با استفاده از آزمون Fisher's Exact نسبت خطر (Odds Ratio: OR) برای هر یک از آلل‌ها، ژنوتایپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظتکننده به تفکیک هر گروه سنی به دست آمد. مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام گرفت.

### ۳- نتایج

براساس سن شروع بیماری، گروه بیماران به ۴ دسته طبقه‌بندی شدند و فراوانی آلل‌ها، ژنوتایپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظتکننده در هر گروه به دست آمد و در مقایسه با فراوانی در گروه کنترل OR محاسبه و نتایج تفسیر شد.

### ۱-۳- توزیع آلل‌های مستعدکننده و محافظتکننده HLA-DRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

آلل HLA-DRB1\*0401 در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال فراوان‌ترین آلل (۳۶ درصد) است و بالاترین خطر را برای ابتلاء به T1D ایجاد می‌کند ( $OR: 18/188$ ,  $P: 8 \times 10^{-10}$ ).

همانند تحقیقی که چن (Chen) و همکاران انجام دادند و نتیجه گرفتند که ژن HLA-DQB1 تأثیری در سن شروع بیماری T1D ندارد [۲۴]. با توجه به موارد ذکر شده بالا، در این تحقیق آلل‌ها، ژنوتایپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مختلف مستعدکننده یا محافظتکننده بر سن شروع T1D در جمعیت ایرانی بررسی شد.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- گروه بیماران T1D و کنترل سالم

۱۰۵ نفر بیمار T1D ایرانی در محدوده سنی ۰ تا ۱۷ سال و با میانگین سنی  $4.4 \pm 4$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از تشخیص قطعی فوق تخصص بیماری‌های غدد بر بیماری T1D، نمونه خون این بیماران از بیمارستان‌های دولتی شهر تهران که از کل کشور و قومیت‌های مختلف ایران بیمار مراجعه‌کننده دارد، جمع‌آوری شد. ۱۰۰ نفر فرد سالم که از نظر جنس و قومیت با گروه بیماران همسان‌سازی شده بودند و سابقه فردی یا خانوادگی بیماری خودایمن و ژنتیکی را نداشتند، جمع‌آوری شدند. محدوده سنی در گروه کنترل ۲۲-۶۸ سال با میانگین سنی  $36.7 \pm 7.8$  سال بود. پرسشنامه راجع به سن، جنس، قومیت و سابقه بیماری‌های خودایمن یا ژنتیکی فردی و خانوادگی تکمیل شد. تمامی افراد گروه سالم و والدین بیماران رضایت‌نامه آگاهانه را پر کردند و این تحقیق به تأیید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس رسید.

### ۲-۲- تعیین نوع HLA-DRB1, -DQB1 و جمع‌آوری اطلاعات

ژنومی با استفاده از روش نمکی از نمونه خون محیطی بیماران T1D و افراد سالم استخراج شد [۲۵]. برای ژنوتایپینگ HLA-DRB1 به صورت چهار رقمی از کیت‌های (Reverse Dot Blood) RDB با قدرت تفکیک بالا با روش Inno Lipa RDB (Innogenetics بلژیک) محصول شرکت

۲-۳- توزیع ژنوتیپ‌های مستعد کننده و  
محافظت کننده HLA-BRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

فراؤانی ژنوتیپ HLA-DRB1\*0301/0401 به طور معنی داری در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال بالاتر است (HLA<sup>-</sup>, OR:  $1 \times 10^{-7}$ ). فراوانی ژنوتیپ مستعدکننده DQB1\*0201/0302 در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال ۲ برابر فراوانی آن در رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰ سال است (HLA<sup>-</sup>, درصد در مقابل ۱۸ درصد). فراوانی ژنوتیپ DQ0201/0302 به طور معنی داری در سن کمتر از ۱۰ سالگی بالاتر است. ژنوتیپ‌های محافظت‌کننده HLA DQB1\*0301/0501, 0301/0601 کمتری در سنین شروع بیماری پایین‌تر از ۱۵ سالگی دارد به طوری که به ترتیب در افراد سالم فراوانی ۱۹ درصد و درصد در مقابل تقریباً ۱۴ درصد در افراد بیمار را نشان می‌دهد که این اثر در سنین بالاتر دیده نمی‌شود (جدول ۲).

۳-۳- توزیع هاپلوتاپ‌های مستعد کننده و محافظت کننده HLA-DRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

های مستعدکننده HLA-DRB1\*0401 و HLA-DRB1\*0301-DQB1\*0201 به طور معنی داری در سنین شروع بیماری پایین تر از ۱۵ سالگی افزایش نشان می دهد. هاپلوتایپ HLA-DRB1\*0401- DQB1\*0302 بالاترین فراوانی (۲۶ درصد) را در بیماران رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال در مقایسه با ۰/۵ درصد در افراد سالم ( $OR: 69/919 \times 10^{-7}$ : P) نشان می دهد. هاپلوتایپ HLA-DRB1\*0301- DQB1\*0201 بالاترین فراوانی ( $25/2$  درصد) را در بیماران رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰ سال در مقابل  $8 \times 10^{-7}$  درصد در افراد سالم ( $OR: 7/243 \times 10^{-7}$ : P) نشان

همچنین آلل HLA-DRB1\*0401 فراوانی بالاتری در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال نسبت به سایر ردههای سنی دارد. به طوری که فراوانی آلل در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال ۳۶ درصد و در رده سنی شروع بیماری ۱۰-۶ OR: ۴/۸۱۶، ۱۵-۱۱ و ۲۰-۲۰ به ترتیب ۱۳ درصد (P: ۲×۱۰<sup>-۳</sup>, OR: ۳/۹۱۹)، ۱۰/۸ درصد (P: ۸×۱۰<sup>-۳</sup>, OR: ۲/۹۱۹) و ۰ درصد است. در صورتی که فراوانی این آلل در گروه سالم ۳ درصد است. HLA-DRB1\*0301 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱۰-۶ سال با فراوانی ۳۷ درصد و OR به میزان ۵/۶ (P: ۴×۱۰<sup>-۳</sup>) دارد و در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال فراوانی بالاتری نسبت به ۱۵-۱۱ سالگی دارد. فراوانی آلل مستعدکننده HLA-DQB1\*0201 با افزایش سن افزایش می‌یابد، به طوری که در رده سنی شروع بیماری ۱۵-۱۱ سال بیشترین فراوانی را به میزان ۴۰/۵ درصد در مقابل ۱۹ درصد در افراد سالم (P: ۲×۱۰<sup>-۳</sup>, OR: ۴) نشان می‌دهد و همچنین در رده سنی شروع بیماری ۱۵-۱۱ سال فراوانترین آلل است. آلل HLA-DQB1\*0302 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال با فراوانی ۳۴ درصد در مقابل ۵ درصد در افراد سالم نشان می‌دهد و در این رده سنی بعد از آلل HLA-DRB1\*0401 بیشترین فراوانی و خطر ابتلا به T1D را ایجاد می‌کند (P: ۹/۷۸۸, OR: ۲×۱۰<sup>-۷</sup>). آلل های مستعدکننده HLA-DQB1\*0201, 0302 و HLA-DRB1\*0301, 0401 تأثیر معنی‌داری در استعداد به T1D در رده سنی شروع بیماری ۲۰-۱۶ سالگی نشان نمی‌دهد. به طور معنی‌داری در سن شروع بیماری ۱۵-۱ سالگی، آلل های HLA-DRB1\*1301, 1501 با فراوانی صفر درصد در مقایسه با گروه سالم به ترتیب ۸ و ۱۴ درصد کاهش نشان می‌دهد. همچنین آلل های HLA-DQB1\*0301, 0601 در رده سنی شروع بیماری ۱۵-۱ سال، به طور معنی‌داری کاهش نشان می‌دهد (جدول ۱).

رده سنی در گروه بیماران ۰ درصد در مقابل ۱۰/۵ درصد در افراد سالم است که نشان‌دهنده اثر محافظتی آن است (جدول ۳).

می‌دهد. هاپلوتاپ محافظت‌کننده HLA-DRB1\*1501 به طور معنی‌داری در سنین شروع بیماری DQB1\*0601 ۱-۱۵ سالگی کاهش دارد؛ به طوری که فراوانی آن در این

جدول ۱ توزیع آلل‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده HLA-DRB1، DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

آلل	سن شروع بیماری (۲۵=۱ تعداد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری (۲۷=۶ تعداد)	مقادیر P	افراد سالم (۱۰۰=۰ تعداد)	تعداد (درصد)	
							امداد	امداد
HLA DRB1*0401	۱۸ (۳۶=۰)	$8 \times 10^{-10}$	۴/۸۱۶ (۱/۵۴ - ۱۴/۹۹۸)	۷ (۱۳=۰)	$8 \times 10^{-3}$	۶ (۳۰=۰)	۱۸/۱۸۸ (۷/۷ - ۴۹/۲)	۰
HLA DRB1*0301	۱۵ (۳۰=۰)	$1 \times 10^{-3}$	۵/۶۰۴ (۲/۷ - ۱۱/۰۹)	۲۰ (۳۷=۰)	$4 \times 10^{-6}$	۱۹ (۴۵=۰)	۴/۰۸۳ (۱/۸۹۵ - ۸/۷۹۳)	۰
HLA DRB1*1301	۰ (۰=۰)	$4 \times 10^{-2}$	- (۸/۰)	۰ (۰=۰)	$2 \times 10^{-2}$	۱۶ (۸/۰)	-	۰
HLA DRB1*1501	۰ (۰=۰)	$2 \times 10^{-3}$	- (۱۴/۰)	۰ (۰=۰)	$1 \times 10^{-3}$	۲۸ (۱۴/۰)	-	۰
HLA DQB1*0201	۱۴ (۲۸=۰)	NS	۲/۵۰۸ (۱/۳۰۲ - ۴/۸۳۱)	۲۰ (۳۷=۰)	$1 \times 10^{-2}$	۳۸ (۱۹/۰)	-	۰
HLA DQB1*0302	۱۷ (۳۴=۰)	$2 \times 10^{-7}$	۷/۳۰۸ (۳/۰۶ - ۱۷/۴۶)	۱۵ (۲۷=۸)	$8 \times 10^{-6}$	۱۰ (۵/۰)	۹/۷۸۸ (۴/۱۲۵ - ۲۳/۲۳)	۰
HLA DQB1*0301	۱ (۲/۰)	$1 \times 10^{-7}$	۴/۶۰۸ (۱/۷ - ۱۲/۱۹۵)	۵ (۹/۳)	$1 \times 10^{-3}$	۶۴ (۳۲/۰)	۲۳/۲۵ (۳/۱۵ - ۱۶۷/۶)	۰
HLA DQB1*0601	۱ (۲/۰)	$8 \times 10^{-3}$	۹/۳۴۵ (۱/۲۴۵ - ۷۱/۴۳)	۱ (۱/۹)	$8 \times 10^{-3}$	۳۰ (۱۵/۰)	۸/۶۲ (۱/۱۴۹ - ۶۷/۶۶)	۰
آلل	سن شروع بیماری (۱۵-۱۱=۱ تعداد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری (۲۰-۱۶=۶ تعداد)	مقادیر P	افراد سالم (۱۰۰=۰ تعداد)	تعداد (درصد)	
							امداد	امداد
HLA DRB1*0401	۸ (۱۰/۸)	$2 \times 10^{-2}$	- (۳/۰)	۳/۹۱۹ (۱/۳۱ - ۱۱/۷۱۲)	NS	۶ (۳۰=۰)	-	۰
HLA DRB1*0301	۱۷ (۲۳/۰)	$8 \times 10^{-3}$	- (۹/۰)	۲/۸۴۱ (۱/۳۸۵ - ۵/۸۳)	NS	۱۹ (۹/۰)	-	۰
HLA DRB1*1301	۰ (۰/۰)	$8 \times 10^{-3}$	- (۸/۰)	۱ (۳/۱)	NS	۱۶ (۸/۰)	-	۰
HLA DRB1*1501	۰ (۰/۰)	$1 \times 10^{-2}$	- (۱۴/۰)	۴ (۱/۲)	NS	۲۸ (۱۴/۰)	-	۰
HLA DQB1*0201	۳۰ (۴۰/۵)	$2 \times 10^{-7}$	- (۱۹/۰)	۴/۰۳۹ (۲/۲۶۹ - ۷/۱۹)	NS	۳۸ (۱۹/۰)	-	۰
HLA DQB1*0302	۲۰ (۲۷/۰)	$1 \times 10^{-7}$	۳/۵۱۹ (۱/۱۲ - ۱۱/۰۷۶)	۵ (۱/۶)	$4 \times 10^{-2}$	۱۰ (۵/۰)	-	۰
HLA DQB1*0301	۷ (۸/۱)	$2 \times 10^{-5}$	- (۳۲/۰)	۵/۳۱۹ (۲/۱۹ - ۱۲/۹۸)	NS	۶۴ (۳۲/۰)	-	۰
HLA DQB1*0601	۱ (۱/۴)	$1 \times 10^{-3}$	- (۱۵/۰)	۱۲/۸۲ (۱/۷۲۴ - ۱۰۰)	NS	۳۰ (۱۵/۰)	-	۰

NS: غیر معنی‌دار

جدول ۲ توزیع ژنوتیپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده HLA-BRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۲۷=۱۰-۶)	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۲۵=۵-۱)	ژنوتیپ
	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۲۷=۵-۱)					OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۲۵=۵-۱)		
۱ (۱/۰)	-	NS	۱ (۳/۷)	۶۶ (۷/۸۷۴-۵۵۳/۲۴۶)	$1 \times 10^{-7}$		۱۰ (۴/۰)	DRB1*0301/0401				
• (۰/۰)	-	NS	۱ (۳/۷)	-	$7 \times 10^{-3}$		۳ (۱۲/۰)	DRB1*0301/1301				
۱ (۱/۰)	۲۲/۵ (۲/۵۰۳-۲۰/۲/۲۸۷)	$2 \times 10^{-3}$	۵ (۱۸/۵)	۵۵/۶۸۸ (۶/۶-۴۶۹/۷۳)	$1 \times 10^{-6}$		۹ (۳۶/۰)	DQB1*0201/0302				
۱۹ (۱۹/۰)	-	$1 \times 10^{-7}$	• (۰/۰)	-	$1 \times 10^{-7}$		• (۰/۰)	DQB1*0301/0501				
۱۴ (۱۴/۰)	-	$4 \times 10^{-2}$	• (۰/۰)	-	$5 \times 10^{-2}$		• (۰/۰)	DQB1*0301/0601				

تعداد (درصد)

افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۱۶=۲۰-۱۶)	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۱۱=۱۵-۱۱)	(تعداد=۳۷)	ژنوتیپ
	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۱۶=۱۵-۱۱)					OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۱۱=۱۵-۱۱)			
۱ (۱/۰)	-	NS	• (۰/۰)	-	NS		۲ (۵/۴)	DRB1*0301/0401					
• (۰/۰)	-	NS	۱ (۷/۲)	-	NS		۱ (۲/۷)	DRB1*0301/1301					
۱ (۱/۰)	-	NS	• (۰/۰)	-	NS		• (۰/۰)	DQB1*0201/0302					
۱۹ (۱۹/۰)	-	NS	۳ (۱۸/۷)	-	$1 \times 10^{-2}$		۱ (۲/۷)	DQB1*0301/0501					
۱۴ (۱۴/۰)	-	NS	۱ (۷/۲)	-	$1 \times 10^{-2}$		• (۰/۰)	DQB1*0301/0601					

NS: غیر معنی دار

جدول ۳ توزیع هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده HLA-DRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۲۷=۱۰-۶)	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۲۵=۵-۱)	هاپلوتایپ
	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۲۷=۵-۱)					OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۲۵=۵-۱)		
۱ (۰/۵)	۳۴/۶۰۹ (۴/۲۲-۲۸۳/۵۹)	$2 \times 10^{-5}$	۸ (۱۴/۸)	۶۹/۹۱۹ (۸/۸-۵۵۰/۷)	$2 \times 10^{-7}$		۱۳ (۲۶/۰)	DRB1*0401-DQB1*0302				
۱۶ (۸/۰)	۶/۲۴۳ (۲/۹۲-۱۳/۳)	$2 \times 10^{-7}$	۱۹ (۳۵/۲)	۳/۶۳۲ (۱۰/۹-۸/۲۹)	$4 \times 10^{-3}$		۱۲ (۲۴/۰)	DRB1*0301-DQB1*0201				
۲۱ (۱۰/۵)	-	$1 \times 10^{-2}$	• (۰/۰)	-	$1 \times 10^{-2}$		• (۰/۰)	DRB1*1501-DQB1*0601				

تعداد (درصد)

افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۱۶=۲۰-۱۶)	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)	تعداد (درصد)			سن شروع بیماری (۱۱=۱۵-۱۱)	(تعداد=۳۷)	هاپلوتایپ
	OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۱۶=۱۵-۱۱)					OR (محدوده اطمینان)	مقادیر P	سن شروع بیماری (۱۱=۱۵-۱۱)			
۱ (۰/۵)	-	NS	• (۰/۰)	۳۱/۹۴ (۳/۹-۲۴۷/۶)	$1 \times 10^{-5}$		۱۰ (۱۳/۵)	DRB1*0401-DQB1*0302					
۱۶ (۸/۰)	-	NS	• (۰/۰)	۴/۵۵۷ (۲/۲۲۱-۹/۳۴۸)	$3 \times 10^{-5}$		۲۱ (۲۸/۴)	DRB1*0301-DQB1*0201					
۲۱ (۱۰/۵)	-	NS	۴ (۱/۲)	-	$1 \times 10^{-3}$		• (۰/۰)	DRB1*1501-DQB1*0601					

NS: غیر معنی دار

## ۴- بحث

از یکسو آلل HLA-DQB1\*0302 HLA-Bishterin فراوانی را در سن شروع بیماری ۵-۱ سالگی نشان می‌دهد و از سوی دیگر آلل HLA-DQB1\*0201 Bishterin فراوانی را در سن شروع بیماری HLA-DQB1\*0201/0302 ۱۵-۱۱ سالگی دارد، ولی ژنوتیپ ۵-۱ سالگی دارد Bishterin فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سالگی دارد (OR:  $55/688 \times 10^{-6}$ , P:  $1 \times 10^{-6}$ )، که این مطلب دلیلی بر تأثیر آلل HLA-DQB1\*0302 در استعداد ابتلا در سنین پایین شروع بیماری (۵-۱۱ سالگی) می‌باشد.

هابلوتایپ ۲ HLA-DRB1\*0401-DQB1\*0302 HLA-Bishterin فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۵-۱ سال دارد (OR:  $69/919$ , P:  $2 \times 10^{-7}$ ) و هابلوتایپ ۰201-HLA-DRB1\*0301-DQB1\*0201 با افزایش استعداد به ابتلا در رده سنی ۴ شروع بیماری ۱۰-۶ سالگی است (OR:  $6/243 \times 10^{-6}$ , P:  $2 \times 10^{-6}$ ) در تحقیقی که در ژپن صورت گرفت، مشخص گردید که هابلوتایپ DR4-DQ3 Bishterin فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال دارند [۲۳].

افرادی که حامل آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هابلوتایپ‌های محافظت‌کننده HLA-DRB1\*0301 و HLA-DQB1\*1301,1501 استعداد شروع ابتلا به T1D در بین آن‌ها در سنین ۱۵-۱ سالگی کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. این مطلب نشان دهنده آن است که فردی که حامل آلل‌های محافظتی است در صورت ابتلا بیماری را در سن بالایی (۲۰-۱۶ سالگی) نشان می‌دهد.

در نتیجه خانواده‌ها و افرادی که با توجه به سابقه فامیلی آن‌ها، در معرض خطر ابتلا به T1D هستند، نیاز است که از لحاظ حامل بودن آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هابلوتایپ‌های مستعدکننده در آن جمعیت بررسی شده و از میان آن‌ها درباره افرادی که حامل آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هابلوتایپ‌هایی هستند که باعث استعداد به ابتلا در سن پایین تری می‌شود، حتماً مراقبت‌های بهداشتی و پیشگیرانه از قبیل تجویز ویتامین‌ها (بهخصوص ویتامین C)، آنتی‌اکسیدانت‌ها، پیشگیری از انسواع بیماری‌های ویروسی در فصل سرما (مانند تزریق واکسن‌هایی از قبیل واکسن آنفلوآنزا) هرچه سریع‌تر به کار گرفته شود.

در مطالعه حاضر تأثیر ۱ HLA-DRB1, DQB1 بر سن شروع بیماری در جمعیت بیماران T1D ایرانی بررسی شد. در میان آلل‌های مستعدکننده، آلل HLA-DRB1\*0401 Bishterin استعداد را به T1D در سنین بسیار پایین شروع بیماری ۵-۱ سالگی ایجاد می‌کند (OR:  $18/188 \times 10^{-10}$ , P:  $8 \times 10^{-10}$ ) و آلل HLA-DRB1\*0301 در سن بالاتر شروع مستعدکننده (۱۰-۶ سالگی) افزایش معنی‌داری در بیماران نشان می‌دهد (OR:  $5/604 \times 10^{-6}$ , P:  $4 \times 10^{-6}$ ).

تأثیت (Tait) و همکاران در تحقیقی که روی جمعیت استرالیا صورت گرفت، نشان دادند که فراوانی DR4 در رده سنی شروع بیماری ۶ سال به پایین به طور معنی‌داری بالاتر است [۱۸]. ژنوتیپ مستعدکننده ۰401 HLA-DRB1\*0301/0401 با آن که حامل آلل HLA-DRB1\*0301 است که با ابتلا در سن بالاتری همراه است، ولی به دلیل تأثیر آلل HLA-DRB1\*0401 که باعث ابتلا در سن پایین تر می‌شود، Bishterin فراوانی را در سن ۵-۱ سالگی نشان می‌دهد (OR:  $66/0 \times 10^{-7}$ , P:  $1 \times 10^{-7}$ ) در واقع باید گفت که آلل HLA-DRB1\*0401 به طور معنی‌داری استعداد ابتلا به T1D را در سن پایین (۵-۱ سالگی) ایجاد می‌نماید. در تحقیقی که Caillat-Zucmann (Caillat-Zucmann) و همکاران انجام دادند، گزارش شد که بیماران T1D با سن بیشتر از ۱۵ سال به طور معنی‌داری کاهش ژنوتیپ DR3/DR4 را نشان می‌دهند و ابتلا به T1D در دوره کودکی با افزایش ژنوتیپ DR3/DR4 همراه است [۲۲]. همچنین در تحقیق دیگری که توسط تائیت و همکاران صورت گرفت، گزارش شد که فراوانی DR3/DR4 در رده سنی شروع بیماری ۶ سال به پایین به طور معنی‌داری بالاتر است [۲۶]. در تحقیقی که روی جمعیت چینی تباران کشور سنگاپور انجام شد، چنین گزارش شد که ژنوتیپ HLA-DRB1\*0301/0901 رابطه معکوسی با سن شروع بیماری دارد که تأثیر آلل HLA-DRB1\*0301 را در سن پایین تر شروع بیماری نشان می‌دهد [۲۷].

مالي دانشکده علوم پزشکي دانشگاه تربیت مدرس انجام  
شده است.

این تحقیق حاصل رساله دکتری تخصصی است و با حمایت

## ۵- تشکر و قدردانی

- [1] Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331(21): 1428-36.
- [2] Bartsocas CS, Gerasimidi-Vazeou A. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 3: 508-13.
- [3] Steenkiste A, Valdes AM, Feolo M, Hoffman D, Concannon P, Noble J, Schoch G, Hansen J, Helmberg W, Dorman JS, Thomson G, Pugliese A; 13th IHWS 1 Diabetes Component participating investigators. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the HLA component of type 1 diabetes. *Tissue Antigens* 2007; 69 Suppl 1: 214-25.
- [4] Ikegami H, Fujisawa T, Kawabata Y, Noso S, Ogihara T. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 51-9.
- [5] Paschou P, Bozas E, Dokopoulou M, Havarani B, Malamitsi-Puchner A, Ylli A, Ylli Z, Thymelli I, Gerasimidi-Vazeou A, Bartsocas CS. HLA alleles and type 1 diabetes mellitus in low disease incidence populations of Southern Europe: a comparison of Greeks and Albanians. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(2): 173-82.
- [6] Djoulah S, Busson M, Sasazuki T, Maillere B, Yasunaga S, Kimura A, Charron D, Hors J. A new predictive model for insulin-dependent diabetes mellitus susceptibility based on

combinations of molecular HLA-DRB1 and HLA-DQB1 pockets. *Tissue Antigens* 1999; 54(4): 341-8.

- [7] Undlien DE, Friede T, Rammensee HG, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Søvik O, Akselsen HE, Knutsen I, Rønningen KS, Thorsby E. HLA-encoded genetic predisposition in IDDM: DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes* 1997; 46(1): 143-9.
- [8] Sheehy MJ, Scharf SJ, Rowe JR, Neme de Gimenez MH, Meske LM, Erlich HA, Nepom BS. A diabetes-susceptible HLA haplotype is best defined by a combination of HLA-DR and -DQ alleles. *J Clin Invest* 1989; 83(3): 830-5.
- [9] Erlich HA, Zeidler A, Chang J, Shaw S, Raffel LJ, Klitz W, Beshkov Y, Costin G, Pressman S, Bugawan T. HLA class II alleles and susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus in Mexican-American families. *Nat Genet* 1993; 3(4): 358-64.
- [10] Cucca F, Muntoni F, Lampis R, Frau F, Argiolas L, Silvetti M, Angius E, Cao A, De Virgiliis S, Congia M. Combinations of specific DRB1, DQA1, DQB1 haplotypes are associated with insulin-dependent diabetes mellitus in Sardinia. *Hum Immunol* 1993; 37(2): 85-94.
- [11] Yari F, Sobhani M, Sabaghi F, Zaman-Vaziri M, Bagheri N, Talebian A. Frequencies of

## ۶- منابع

- HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res* 2008; 39(2): 205-8.
- [12] Sarafnejad A, Khosravi F, Alimoghadam K, Dianat S, Ansaripour B, Moradi B, Dorkhosh S, Amirzargar A. HLA class II allele and haplotype frequencies in iranian patients with acute myelogenous leukemia and control group. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5(3): 115-9.
- [13] Amirzargar AA, Khosravi F, Dianat SS, Alimoghadam K, Ghavamzadeh F, Ansaripour B, Moradi B, Nikbin B. Association of HLA class II allele and haplotype frequencies with chronic myelogenous leukemia and age-at-onset of the disease. *Pathol Oncol Res* 2007; 13(1): 47-51.
- [14] Yari F, Sobhani M, Vaziri MZ, Bagheri N, Sabaghi F, Talebian A. Association of aplastic anaemia and Fanconi's disease with HLA-DRB1 alleles. *Int J Immunogenet* 2008; 35(6): 453-6.
- [15] Movahedi M, Moin M, Gharagozlou M, Aghamohammadi A, Dianat S, Moradi B, Nicknam MH, Nikbin B, Amirzargar A. Association of HLA class II alleles with childhood asthma and Total IgE levels. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7(4): 215-20.
- [16] Amirzargar AA, Yalda A, Hajabolbaghi M, Khosravi F, Jabbari H, Rezaei N, Niknam MH, Ansari B, Moradi B, Nikbin B. The association of HLA-DRB, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequency in Iranian patients with Pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(8): 1017-21.
- [17] Shams S, Amirzargar AA, Yousefi M, Rezaei N, Solgi G, Khosravi F, Ansaripour B, Moradi B, Nikbin B. HLA class II (DRB, DQA1 and DQB1) allele and haplotype frequencies in the patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Immunol* 2009; 29(2): 175-9.
- [18] Pishdad GR. Low incidence of type 1 diabetes in Iran. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 927-8.
- [19] Gorodezky C, Alaez C, Murguía A, Rodríguez A, Balladares S, Vazquez M, Flores H, Robles C. HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmun Rev* 2006; 5(3): 187-94.
- [20] Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1079: 31-40.
- [21] Park Y, Eisenbarth GS. Genetic susceptibility factors of Type 1 diabetes in Asians. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(1): 2-11.
- [22] Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, Assan R, Boitard C, Djilali-Saiah I, Bougnères P, Bach JF. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2242-50.
- [23] Sugihara S, Konda S, Wataki K, Kobayashi Y, Murata A, Miyamoto S, Kubo H, Yamaguchi A, Sasaki N, Niimi H. Clinical significance and time course of antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1996; 85(5): 558-63.
- [24] Chen BH, Chiang CH, Lin SR, Chao MG, Tsai ST. The influence of age at onset and gender on the HLA-DQA1, DQB1 association in Chinese children with insulin dependent

- diabetes mellitus. Hum Immunol 1999; 60(11): 1131-7.
- [25] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1998; 16(3): 1215.
- [26] Tait BD, Harrison LC, Drummond BP, Stewart V, Varney MD, Honeyman MC. HLA antigens and age at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus. Hum Immunol 1995; 42(2): 116-2.
- [27] Chan SH, Thai AC, Lin YN, Liu KF, Wee GB. Influence of gender and age at onset on the HLA associations in Chinese with insulin-independent diabetes mellitus. Hum Immunol 1995; 44(3): 175-80.