مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی
دوره ۱٤، شماره ۳: از ۵۱-٦۰
پاییز ۱۳۹۰

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

آرزو صیاد[۱]، مهدی زمانی[۲،۳*]، محمدتقی اکبری[٤]، فریدون مصطفوی[۵]، انوشیروان کاظم‌نژاد[٦]، محمد پژوهی[۷]**

۱- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه نوروژنتیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم 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–DRB1 و HLA–DQB1 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 ٤ گروه سنی (۱-۵، ٦- ۱۰، ۱۱- ۱۵، ۱٦- 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 به‌ترتیب بیشترین فراوانی را در بیماران رده سنی ٦- ۱۰ و ۱-۵ سال نشان می‌دهد. هاپلوتایپ HLA–DRB1*0401–DQB1*0302 به‌طور معنی‌داری بیشترین فراوانی را در بیماران رده سنی ۱-۵ سال (OR: ٦۹/۹۱۹، P:۲×۱۰$^{-۷}$) و هاپلوتایپ HLA–DRB1*0301–DQB1*0201 به‌طور معنی‌داری بیشترین فراوانی را در گروه سنی ٦-۱۰ سال (OR: ٦/۲٤۳، P: ۲×۱۰$^{-٦}$) 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-DRB1، HLA-DQB1

***نشانی مکاتبه:** تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بیماری‌های مغز و اعصاب، گروه نوروژنتیک، کدپستی: ۱٤۱۷٦۱۳۱۵۱
Email: Mzamani@sina.tums.ac.ir
****نشانی مکاتبه:** تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، کدپستی: ۱٤۱۱۷۱۳۱۱٦
Email: mtakbari@modares.ac.ir

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

۱- مقدمه

دیابت نوع یک (Type 1 Diabetes: T1D)، بیماری خودایمن، چند عملی و چندژنی است که بر اثر تخریب غیرقابل برگشت سلول‌های انسولین‌ساز پانکراس ایجاد می‌شود [۱]. ناحیه HLA (Human Leukocyte Antigen) (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 [٤-٦]. به دلیل پیوستگی قوی بین ژن‌های HLA-DRB و HLA-DQB، تعیین دقیق این‌که کدام ژن خطر ژنتیکی بالاتری برای ابتلا به T1D ایجاد می‌کند، مشکل است. در تحقیقات اخیر تأثیر هاپلوتایپ 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) ناحیه HLA انجام شد. این نام‌گذاری به این صورت است که مثلاً در مورد HLA-DRB1*2503 کلمه HLA ناحیه ژنی، D لکوس ژنی، R زیرواحد ژنی، B1 زنجیره پلی‌پپتیدی β، 25 خانواده آللی، 03 آلل سوم این خانواده آللی را نشان می‌دهد.

تاکنون در ایران گزارشی از بررسی ژن‌های HLA-DRB1, -DQB1 بر بیماری T1D گزارش نشده است. ولی گزارش‌هایی از ارتباط بین ژن‌های مختلف 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 Anaemia) و فانکونی (Fanconi's Disease) [١٤]، آسم [۱۵]، پولمونری توبرکلوزیز (Pulmonary Tuberculosis) [١٦]، پمفیگوس ولگاریس (Pemphigus Vulgaris) [۱۷] در ایران وجود دارد.

اگرچه تخمین دقیقی از میزان بروز بیماری T1D در جمعیت ایران وجود ندارد ولی براساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ توسط پیشداد [۱۸] صورت گرفت، شیوع T1D ۳/۷ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال گزارش شد.

از آن‌جایی 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 آلل‌های مستعد کننده به T1D در میان جمعیت‌های مختلف آلل‌های HLA-DRB1* 0401, 0301 و HLA-DQB1* 0201, 0302 است [۱۹]. جمعیت‌های کره و ژاپن کمترین شیوع T1D را نشان می‌دهد. در جمعیت ژاپن آلل‌های مستعد کننده DR3 و در جمعیت کره ژنوتیپ DR3/4 شیوع کمی دارد، در نتیجه سبب شده است که این جمعیت‌ها کمترین شیوع T1D را نشان دهد [۲۰، ۲۱]. همچنین در بین هاپلوتایپ‌های مختلف هاپلوتایپ HLA-DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 قوی‌ترین ارتباط محافظت‌کنندگی علیه T1D را نشان می‌دهد [۱۹]. برخی مقالات به تأثیر آلل‌های 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 T1D مبتلا شده‌اند، به‌طور معنی‌داری فراوانی بالاتری از ژنوتیپ non-DR3/non-DR4 را نشان دادند و همچنین در افرادی که سن ابتلایشان در سنین پایین‌تری از دوره کودکی بود، ژنوتیپ DR3/4 به‌طور معنی‌داری بالاتر بود [۲۲]. در تحقیق دیگری نیز نشان دادند که فراوانی هاپلوتایپ HLA–DRB1*0901–DQA1*0302–DQB1*0303 در بیماران رده سنی شروع بیماری ۵-۱۰ سال و فراوانی DR4–DQ4 در رده سنی شروع بیماری ۱۱-۱۵ سال به‌طور معنی‌داری بیشتر است [۲۳]. با این حال بعضی مقالات به تأثیر آلل‌های مختلف ژن‌های HLA-DRB, DQB بر سن شروع ابتلا به T1D اعتقادی ندارند.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

همانند تحقیقی که چن (Chen) و همکاران انجام دادند و نتیجه گرفتند که ژن HLA–DQB1 تأثیری در سن شروع بیماری T1D ندارد [۲٤]. با توجه به موارد ذکر شده بالا، در این تحقیق آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها 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 ٤±۹/٤ 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 ۲۳-٦۸ سال با میانگین سنی ۷/۸±۳٦/۲ 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 پزشکی دانشگاه تربیت مدرس رسید.

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

DNA ژنومی با استفاده از روش نمکی از نمونه خون محیطی بیماران T1D و افراد سالم استخراج شد [۲۵]. برای ژنوتایپینگ HLA-DRB1 به‌صورت چهار رقمی از کیت‌های با قدرت تفکیک بالا با روش RDB (Reverse Dot Blood) محصول شرکت Innogenetics بلژیک (Inno Lipa RDB) و برای ژنوتایپینگ HLA-DQB1 از کیت‌های با قدرت تفکیک پایین محصول شرکت BAG Health Care آلمان (Hhisto 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 ٤ گروه سنی (۱-۵، ٦-۱۰، ۱۱-۱۵، ۱٦-۲۰ سال) طبقه‌بندی شدند و تعداد آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده در هر یک از گروه‌ها تعیین شد.

۲-۳- مطالعه آماری

اطلاعات با استفاده از آزمون Fisher's Exact ارزیابی شد. نسبت خطر (Odds Ratio: OR) برای هر یک از آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده به تفکیک هر گروه سنی به‌دست آمد. مقادیر P<۰/۰۵ 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 ٤ دسته طبقه‌بندی شدند و فراوانی آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده در هر گروه به‌دست آمد و در مقایسه با فراوانی در گروه کنترل OR محاسبه و نتایج تفسیر شد.

۳-۱- 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 (۳٦ درصد) است و بالاترین خطر را برای ابتلا به T1D ایجاد می‌کند (OR: ۱۸/۱۸۸، P: ۸×۱۰$^{-۱۰}$).

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

همچنین آلل HLA-DRB1*0401 فراوانی بالاتری در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال نسبت به سایر رده‌های سنی دارد. به‌طوری که فراوانی آلل در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال ۳۶ درصد و در رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰، ۱۱-۱۵ و ۱۶-۲۰ به‌ترتیب ۱۳ درصد (OR: ۴/۸۱۶، P: ۸×۱۰$^{-۳}$)، ۱۰/۸ درصد (OR: ۳/۹۱۹، P: ۲×۱۰$^{-۲}$) و ۰ درصد است. در صورتی‌که فراوانی این آلل در گروه سالم ۳ درصد است. HLA-DRB1*0301 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰ سال با فراوانی ۳۷ درصد و OR به میزان ۵/۶ (P: ۴×۱۰$^{-۶}$) دارد و در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال فراوانی بالاتری نسبت به ۱۱-۱۵ سالگی دارد. فراوانی آلل مستعدکننده HLA-DQB1*0201 با افزایش سن افزایش می‌یابد، به‌طوری که در رده سنی شروع بیماری ۱۱-۱۵ سال بیشترین فراوانی را به میزان ۴۰/۵ درصد در مقابل ۱۹ درصد در افراد سالم (OR: ۴، P: ۲×۱۰$^{-۶}$) نشان می‌دهد و همچنین در رده سنی شروع بیماری ۱۱-۱۵ سال فراوان‌ترین آلل است. آلل HLA-DQB1*0302 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ 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 (OR: ۹/۷۸۸، P: ۲×۱۰$^{-۷}$). آلل‌های مستعدکننده HLA-DRB1*0301,0401 و HLA-DQB1*0201,0302 تأثیر معنی‌داری در استعداد به T1D در رده سنی شروع بیماری ۱۶-۲۰ سالگی نشان نمی‌دهد. به‌طور معنی‌داری در سن شروع بیماری ۱-۱۵ سالگی، آلل‌های HLA-DRB1*1301,1501 با فراوانی صفر درصد در مقایسه با گروه سالم به‌ترتیب ۸ و ۱۴ درصد کاهش نشان می‌دهد. همچنین آلل‌های HLA-DQB1*0301,0601 در رده سنی شروع بیماری ۱-۱۵ سال، به‌طور معنی‌داری کاهش نشان می‌دهد (جدول ۱).

۳-۲- توزیع ژنوتیپ‌های مستعدکننده و محافظت‌کننده HLA–BRB1, -DQB1 به تفکیک هر گروه سنی

فراوانی ژنوتیپ HLA–DRB1*0301/0401 به‌طور معنی‌داری در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال بالاتر است (OR: ۶۶، P: ۱×۱۰$^{-۷}$). فراوانی ژنوتیپ مستعدکننده HLA–DQB1*0201/0302 در رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال ۲ برابر فراوانی آن در رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰ سال است (۳۶ درصد در مقابل ۱۸ درصد). فراوانی ژنوتیپ HLA-DQ0201/0302 به‌طور معنی‌داری در سن کمتر از ۱۰ سالگی بالاتر است. ژنوتیپ‌های محافظت‌کننده HLA–DQB1*0301/0501, 0301/0601 به‌طور معنی‌داری فراوانی کمتری در سنین شروع بیماری پایین‌تر از ۱۵ سالگی دارد به‌طوری که به‌ترتیب در افراد سالم فراوانی ۱۹ درصد و ۱۴ درصد در مقابل تقریباً ۰ درصد در افراد بیمار را نشان می‌دهد که این اثر در سنین بالاتر دیده نمی‌شود (جدول ۲).

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

هاپلوتایپ‌های مستعدکننده HLA–DRB1*0401-DQB1*0302 و HLA–DRB1*0301-DQB1* 0201 به‌طور معنی‌داری در سنین شروع بیماری پایین‌تر از ۱۵ سالگی افزایش نشان می‌دهد. هاپلوتایپ HLA–DRB1*0401–DQB1*0302 بالاترین فراوانی (۲۶ درصد) را در بیماران رده سنی شروع بیماری ۱-۵ سال در مقایسه با ۰/۵ درصد در افراد سالم (OR: ۶۹/۹۱۹، P: ۲×۱۰$^{-۷}$) نشان می‌دهد. هاپلوتایپ HLA–DRB1*0301– DQB1*0201 بالاترین فراوانی (۳۵/۲ درصد) را در بیماران رده سنی شروع بیماری ۶-۱۰ سال در مقابل ۸ درصد در افراد سالم (OR: ۶/۲۴۳، P: ۲×۱۰$^{-۶}$) نشان

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

می‌دهد. هاپلوتایپ محافظت‌کننده HLA–DRB1*1501–DQB1*0601 به‌طور معنی‌داری در سنین شروع بیماری ۱–۱۵ سالگی کاهش دارد؛ به‌طوری که فراوانی آن در این رده سنی در گروه بیماران ۰ درصد در مقابل ۱۰/۵ درصد در افراد سالم است که نشان‌دهنده اثر محافظتی آن است (جدول ۳).

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

آلل	سن شروع بیماری ۱–۵ (تعداد=۲۵) تعداد (درصد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۶–۱۰ (تعداد=۲۷) تعداد (درصد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰) تعداد (درصد)
HLA DRB1*0401	۱۸ (۳۶/۰)	۸×۱۰^{-۱۰}	۱۸/۱۸۸ (۶/۷ –۴۹/۲)	۷ (۱۳/۰)	۸×۱۰^{-۳}	۴/۸۱۶ (۱/۵۴ –۱۴/۹۹۸)	۶ (۳/۰)
HLA DRB1*0301	۱۵ (۳۰/۰)	۱×۱۰^{-۳}	۴/۰۸۳ (۱/۸۹۵ –۸/۷۹۳)	۲۰ (۳۷/۰)	۴×۱۰^{-۶}	۵/۶۰۴ (۲/۷ –۱۱/۵۹)	۱۹ (۹/۵)
HLA DRB1*1301	۰ (۰/۰)	۴×۱۰^{-۲}	–	۰ (۰/۰)	۲×۱۰^{-۲}	–	۱۶ (۸/۰)
HLA DRB1*1501	۰ (۰/۰)	۲×۱۰^{-۳}	–	۰ (۰/۰)	۱×۱۰^{-۳}	–	۲۸ (۱۴/۰)
HLA DQB1*0201	۱۴ (۲۸/۰)	NS	–	۲۰ (۳۷/۰)	۱×۱۰^{-۲}	۲/۵۰۸ (۱/۳۰۲ –۴/۸۳۱)	۳۸ (۱۹/۰)
HLA DQB1*0302	۱۷ (۳۴/۰)	۲×۱۰^{-۷}	۹/۷۸۸ (۴/۱۲۵ –۲۳/۲۳)	۱۵ (۲۷/۸)	۸×۱۰^{-۶}	۷/۳۰۸ (۳/۰۶ –۱۷/۴۶)	۱۰ (۵/۰)
HLA DQB1*0301	۱ (۲/۰)	۱×۱۰^{-۶}	۲۳/۲۵ (۳/۱۱۵ –۱۶۶/۶)	۵ (۹/۳)	۱×۱۰^{-۳}	۴/۶۰۸ (۱/۷ –۱۲/۱۹۵)	۶۴ (۳۲/۰)
HLA DQB1*0601	۱ (۲/۰)	۸×۱۰^{-۳}	۸/۶۲ (۱/۱۴۹ –۶۶/۶۶)	۱ (۱/۹)	۸×۱۰^{-۳}	۹/۳۴۵ (۱/۲۴۵ –۷۱/۴۳)	۳۰ (۱۵/۰)

آلل	سن شروع بیماری ۱۱–۱۵ (تعداد=۳۷) تعداد (درصد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۱۶–۲۰ (تعداد=۱۶) تعداد (درصد)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰) تعداد (درصد)
HLA DRB1*0401	۸ (۱۰/۸)	۲×۱۰^{-۲}	۳/۹۱۹ (۱/۳۱ –۱۱/۷۱۲)	۰ (۰/۰)	NS	–	۶ (۳/۰)
HLA DRB1*0301	۱۷ (۲۳/۰)	۸×۱۰^{-۳}	۲/۸۴۱ (۱/۳۸۵ –۵/۸۳)	۰ (۰/۰)	NS	–	۱۹ (۹/۵)
HLA DRB1*1301	۰ (۰/۰)	۸×۱۰^{-۳}	–	۱ (۳/۱)	NS	–	۱۶ (۸/۰)
HLA DRB1*1501	۰ (۰/۰)	۱×۱۰^{-۴}	–	۴ (۱/۲)	NS	–	۲۸ (۱۴/۰)
HLA DQB1*0201	۳۰ (۴۰/۵)	۲×۱۰^{-۶}	۴/۰۳۹ (۲/۲۶۹ –۷/۱۹)	۴ (۱/۲)	NS	–	۳۸ (۱۹/۰)
HLA DQB1*0302	۲۰ (۲۷/۰)	۱×۱۰^{-۶}	۷ (۳/۱۰۸ –۱۵/۹۳)	۵ (۱/۶)	۴×۱۰^{-۲}	۳/۵۱۹ (۱/۱۲ –۱۱/۰۷۶)	۱۰ (۵/۰)
HLA DQB1*0301	۶ (۸/۱)	۲×۱۰^{-۵}	۵/۳۱۹ (۲/۱۹ –۱۲/۹۸)	۱۲ (۳۷/۵)	NS	–	۶۴ (۳۲/۰)
HLA DQB1*0601	۱ (۱/۴)	۱×۱۰^{-۳}	۱۲/۸۲ (۱/۷۲۴ –۱۰۰)	۴ (۱/۲)	NS	–	۳۰ (۱۵/۰)

NS: غیر معنی‌دار

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

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

ژنوتیپ	سن شروع بیماری ۱–۵ (تعداد=۲۵)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۶–۱۰ (تعداد=۲۷)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)
	تعداد (درصد)						
DRB1*0301/0401	۱۰ (۴۰/۰)	$۱×۱۰^{-۷}$	۶۶ (۷/۸۷۴ –۵۵۳/۲۴۶)	۱ (۳/۷)	NS	–	۱ (۱/۰)
DRB1*0301/1301	۳ (۱۲/۰)	$۷×۱۰^{-۳}$	–	۱ (۳/۷)	NS	–	۰ (۰/۰)
DQB1*0201/0302	۹ (۳۶/۰)	$۱×۱۰^{-۶}$	۵۵/۶۸۸ (۶/۶ –۴۶۹/۷۳)	۵ (۱۸/۵)	$۲×۱۰^{-۳}$	۲۲/۵ (۲/۵۰۳ –۲۰۲/۲۸۷)	۱ (۱/۰)
DQB1*0301/0501	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۱۹ (۱۹/۰)
DQB1*0301/0601	۰ (۰/۰)	$۵×۱۰^{-۲}$	–	۰ (۰/۰)	$۴×۱۰^{-۲}$	–	۱۴ (۱۴/۰)
	تعداد (درصد)						
ژنوتیپ	سن شروع بیماری ۱۱–۱۵ (تعداد=۳۷)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۱۶–۲۰ (تعداد=۱۶)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)
DRB1*0301/0401	۲ (۵/۴)	NS	–	۰ (۰/۰)	NS	–	۱ (۱/۰)
DRB1*0301/1301	۱ (۲/۷)	NS	–	۱ (۶/۲)	NS	–	۰ (۰/۰)
DQB1*0201/0302	۰ (۰/۰)	NS	–	۰ (۰/۰)	NS	–	۱ (۱/۰)
DQB1*0301/0501	۱ (۲/۷)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۳ (۱۸/۷)	NS	–	۱۹ (۱۹/۰)
DQB1*0301/0601	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۱ (۶/۲)	NS	–	۱۴ (۱۴/۰)

NS: غیر معنی‌دار

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

هاپلوتایپ	سن شروع بیماری ۱–۵ (تعداد=۲۵)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۶–۱۰ (تعداد=۲۷)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)
	تعداد (درصد)						
DRB1*0401-DQB1*0302	۱۳ (۲۶/۰)	$۲×۱۰^{-۷}$	۶۹/۹۱۹ (۸/۸ –۵۵۰/۷)	۸ (۱۴/۸)	$۲×۱۰^{-۵}$	۳۴/۶۰۹ (۴/۲۲ –۲۸۳/۵۹)	۱ (۰/۵)
DRB1*0301-DQB1*0201	۱۲ (۲۴/۰)	$۴×۱۰^{-۳}$	۳/۶۳۲ (۱/۵۹ –۸/۲۹)	۱۹ (۳۵/۲)	$۲×۱۰^{-۶}$	۶/۲۴۳ (۲/۹۲ –۱۳/۳)	۱۶ (۸/۰)
DRB1*1501-DQB1*0601	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۲}$	–	۲۱ (۱۰/۵)
	تعداد (درصد)						
هاپلوتایپ	سن شروع بیماری ۱۱–۱۵ (تعداد=۳۷)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	سن شروع بیماری ۱۶–۲۰ (تعداد=۱۶)	مقادیر P	OR (محدوده اطمینان)	افراد سالم (تعداد=۱۰۰)
DRB1*0401-DQB1*0302	۱۰ (۱۳/۵)	$۱×۱۰^{-۵}$	۳۱/۰۹۴ (۳/۹ –۲۴۷/۶)	۰ (۰/۰)	NS	–	۱ (۰/۵)
DRB1*0301-DQB1*0201	۲۱ (۲۸/۴)	$۳×۱۰^{-۵}$	۴/۵۵۷ (۲/۲۲۱ –۹/۳۴۸)	۰ (۰/۰)	NS	–	۱۶ (۸/۰)
DRB1*1501-DQB1*0601	۰ (۰/۰)	$۱×۱۰^{-۳}$	–	۴ (۱/۲)	NS	–	۲۱ (۱۰/۵)

NS: غیر معنی‌دار

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

٤- بحث

در مطالعه حاضر تأثیر HLA–DRB1, DQB1 بر سن شروع بیماری در جمعیت بیماران T1D ایرانی بررسی شد. در میان آلل‌های مستعدکننده، آلل HLA–DRB1*0401 بیشترین استعداد را به T1D در سنین بسیار پایین شروع بیماری ۱–۵ سالگی ایجاد می‌کند (OR: ۱۸/۱۸۸، P: ۸×۱۰^{-۱۰}) و آلل مستعدکننده HLA–DRB1*0301 در سن بالاتر شروع بیماری (٦–۱۰ سالگی) افزایش معنی‌داری در بیماران نشان می‌دهد (OR: ۵/٦۰٤، P: ٤×۱۰^{-٦}).

تائیت (Tait) و همکاران در تحقیقی که روی جمعیت استرالیا صورت گرفت، نشان دادند که فراوانی DR4 در رده سنی شروع بیماری ٦ سال به پایین به‌طور معنی‌داری بالاتر است [۱۸].

ژنوتیپ مستعدکننده HLA–DRB1*0301/0401 با آن‌که 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 پایین‌تر می‌شود، بیشترین فراوانی را در سن ۱–۵ سالگی نشان می‌دهد (OR: ٦٦/۰، P: ۱×۱۰^{-۷}). در واقع باید گفت که آلل HLA-DRB1*0401 به‌طور معنی‌داری استعداد ابتلا به T1D را در سن پایین (۱–۵ سالگی) ایجاد می‌نماید. در تحقیقی که کایلات- زاکمن (Caillat-Zucmann) و همکاران انجام دادند، گزارش شد که بیماران T1D با سن بیشتر از ۱۵ سال به‌طور 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 ٦ سال به پایین به‌طور معنی‌داری بالاتر است [۲٦]. 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 پایین‌تر شروع بیماری نشان می‌دهد [۲۷].

از یک‌سو آلل HLA–DQB1*0302 بیشترین فراوانی را در سن شروع بیماری ۱–۵ سالگی نشان می‌دهد و از سوی دیگر آلل HLA–DQB1*0201 بیشترین فراوانی را در سن شروع بیماری ۱۱–۱۵ سالگی دارد، ولی ژنوتیپ HLA–DQB1*0201/0302 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱–۵ سالگی دارد (OR: ۵۵/٦۸۸، P: ۱×۱۰^{-٦})، که این مطلب دلیلی بر تأثیر آلل HLA–DQB1*0302 در استعداد ابتلا در سنین پایین شروع بیماری (۱–۵ سالگی) می‌باشد.

هاپلوتایپ HLA–DRB1*0401–DQB1*0302 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱–۵ سال دارد (OR: ٦۹/۹۱۹، P: ۲×۱۰^{-۷}) و هاپلوتایپ HLA–DRB1*0301–DQB1*0201 با افزایش استعداد به ابتلا در رده سنی٤ شروع بیماری ٦–۱۰ سالگی است (OR: ٦/۲٤۳، P: ۲×۱۰^{-٦}). در تحقیقی که در ژاپن صورت گرفت، مشخص گردید که هاپلوتایپ DR4–DQ3 بیشترین فراوانی را در رده سنی شروع بیماری ۱–۵ سال دارند [۲۳].

افرادی که حامل آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌های محافظت‌کننده HLA-DRB1*1301,1501 و HLA–DQB1*0301 هستند، استعداد شروع ابتلا به T1D در بین آن‌ها در سنین ۱–۱۵ 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(۱٦–۲۰ 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 هاپلوتایپ‌های مستعدکننده در آن جمعیت بررسی شده و از میان آن‌ها درباره افرادی که حامل آلل‌ها، ژنوتیپ‌ها و هاپلوتایپ‌هایی هستند که باعث استعداد به ابتلا در سن پایین‌تری می‌شود، حتماً مراقبت‌های بهداشتی و پیشگیرانه از قبیل تجویز ویتامین‌ها (به‌خصوص ویتامین C)، آنتی‌اکسیدانت‌ها، پیشگیری از ابتلا به انواع بیماری‌های ویروسی در فصل سرما (مانند تزریق واکسن‌هایی از قبیل واکسن آنفولانزا) هر چه سریع‌تر به‌کار گرفته شود.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

۵- تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل رساله دکتری تخصصی است و با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

٦- منابع

[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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

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 Immunogenet2008; 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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]

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-dependent diabetes mellitus. Hum Immunol 1995; 44(3): 175-80.

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

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-05-17]