

## مشاوره ژنتیک در بیماری دیابت

سید محمد اکرمی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

توجه ویژه بر مطالعات علوم پایه، بخش عمده توجه دانشمندان و مراکز علمی تحقیقاتی سراسر جهان را به خود معطوف ساخته است. ژنتیک پزشکی علمی است که پل بین مطالعات بالینی و علوم پایه را با توجه ویژه بر علل مولکولی بیماری‌ها و عوارض آن برقرار نموده است. اهمیت مشاوره ژنتیک به عنوان بخش اصلی مدیریت بیماری‌های ارثی، بایستی توسط همه پزشکان لحاظ گردد. در این نوشتار به اصول مشاوره ژنتیک با تمرکز خاص روی بیماری دیابت پرداخته شده است. هدف از این مقاله مروری جلب توجه بیشتر متخصصین غدد و متابولیسم به اصول مذکور و دقت در موارد نادر و فامیلی و ارجاع آنها جهت بررسی بیشتر می‌باشد. تنوع نژادی و شیوع بالای ازدواج فامیلی در ایران و نیز افزایش شیوع و بروز این بیماری، ضرورت بررسی دقیق مولکولی آن را بیشتر می‌نماید.

واژگان کلیدی: مشاوره ژنتیک، شجره نامه، بیماری دیابت

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم و گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: تهران، خیابان پورسینا، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تلفاکس: ۸۸۹۵۲۰۰۵؛ پست الکترونیک: akramism@tums.ac.ir

## مقدمه

بیماری‌های شایع چند عاملی، طبیعت مزمنی داشته و مراقبت‌های مداوم بهداشتی و حمایتی را می‌طلبند. بدین ترتیب این بیماری‌ها بار سنگین اقتصادی و روانی-اجتماعی بر خانواده و جامعه تحمیل می‌نمایند. این بیماری‌ها از تاثیرات چندین ژن و محیط بوجود می‌آیند. دقت در نقش عوامل ژنتیکی و ارثی در کنار عوامل محیطی برای پیشگیری، تشخیص زودرس و درمان بیماری و عوارض آن کمک کننده است.

در این راستا، مشاوره ژنتیک نقش به‌سزایی دارد و اهداف اصلی افزایش سطح آگاهی بیمار و خانواده، کمک به تصمیم‌گیری و نحوه تطابق و سازگاری با شرایط روحی و اجتماعی بیماری خاص را در یک فرآیند علمی دنبال می‌کند. مشاوره ژنتیک برقراری ارتباط بین متخصص ژنتیک (فرد مشاور) و والدین یا یکی از اعضای فامیل در مورد یک بیماری ژنتیکی می‌باشد. این مشاوره منجر به راهنمایی اعضای خانواده نسبت به بیماری، شناخت درمان‌های موجود و آشنایی با نتیجه بیماری در صورت عدم درمان و شناخت علت بیماری از بعد ژنتیکی، احتمال بروز مجدد آن در خانواده و دانستن راه‌های پیشگیری و روش‌های آزمایشگاهی تشخیص بیماری خواهد شد. با مشاوره ژنتیک، می‌توان بهترین انتخاب را در خصوص اقدامات پیش رو بر اساس وضعیت بیماری، وضعیت اجتماعی یا اقتصادی و شرایط روحی و روانی خانواده و فامیل برگزید.

مشاوره ژنتیک از چند بخش مهم تشکیل می‌شود. تشخیص بیماری مهمترین بخش در مشاوره ژنتیک است که به کمک شرح حال خانواده و رسم شجره‌نامه<sup>۱</sup> و انجام انواع آزمون‌های خاص نظیر بیوشیمی، هورمونی، مولکولی و سیتوژنتیک امکان‌پذیر می‌گردد. محاسبه میزان خطر<sup>۲</sup> ایجاد بیماری در سایر افراد خانواده و مطلع کردن بیمار و اطرافیان و توضیح روش‌های پیش‌رو نظیر درمان، پیشگیری، تشخیص قبل از تولد و اقدامات حمایتی سایر مراحل این فرآیند را تشکیل می‌دهند.

در مسائل اخلاقی مرتبط با این فرآیند، دو نکته مهم تأکید شده است non-judgmental, non-directive بدین معنی که در مشاوره ژنتیک نمی‌توان بطور مستقیم و قضاوت‌گونه با بیمار یا اطرافیان صحبت نمود و بجای آنها تصمیم گرفت [۱ و ۲]. معمولاً در شرح حال بیماران، ۳-۴ نسل بالاتر (والدین، پدر بزرگ و مادر بزرگ) یا پایین‌تر (فرزندان و نوه‌ها) مورد سؤال قرار می‌گیرند. تشخیص صحیح اعضای مبتلا در خانواده و نیز توصیف دقیق شدت عوارض بیماری نظیر نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی جهت پیگیری ژن‌های درگیر در بیماری‌های شایع و پیچیده‌ای همچون دیابت بسیار مهم است که در مطالعات وابستگی<sup>۳</sup> بیشتر مورد نظر می‌باشد. از سوی دیگر در گرفتن شرح حال بیماران دیابتی توجه ویژه به نژاد، ازدواج فامیلی و وجود بیماری مشابه در سایر بستگان بیمار اهمیت دارد. سؤال در خصوص محل تولد بیمار و والدین وی و وجود سابقه فامیلی بیماری‌هایی نظیر دیابت نوع یک یا دو، دیابت حاملگی، هیپرکلسترولمی، چاقی، پرفشاری خون، سکته قلبی یا مغزی، نازایی، سقط مکرر، عقب ماندگی ذهنی، سن تشخیص هر یک و مرگ و میر زودرس و علل آن ضرورت می‌باشد. سؤال در خصوص دوقلوبی یا چند قلوبی، فرزند خواندگی برای یافتن وزن عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی در بیماری‌های چند عاملی کمک کننده خواهد بود.

ازدواج فامیلی یا همخونی<sup>۴</sup> در کشور ما رایج می‌باشد و آمارهای متفاوتی در مطالعات مختلف در این خصوص ارائه شده است. براساس جدیدترین مطالعه در بیش از ۳۰۰ هزار زوج ایرانی از نژادهای مختلف، حدود ۳۸٪ ازدواج‌ها از نوع خویشاوندی است که بیش از ۲۷٪ آنها First Cousin (درجه ۳ فامیلی) می‌باشند [۳]. این امر فرصت مناسبی برای محققین ایرانی برای یافتن میزان نقش این نوع ازدواج‌ها در بیماری‌های چند عاملی بویژه در دیابت و عوارض آن فراهم نموده است.

<sup>3</sup> Association study

<sup>4</sup> Consanguineous marriage

<sup>1</sup> Pedigree

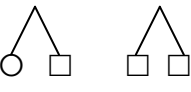
<sup>2</sup> Recurrence risk

## اصول مشاوره ژنتیک در انواع بیماری‌ها

چنانچه یک بیماری (فنوتیپ) خاص با انواع ساز و کارهای ژنتیکی به ارث برسد، احتمال هتروژنتی در آن بیماری بایستی در نظر گرفته شود. به طور کلی بیماری‌های ارثی را می‌توان به چهار دسته عمده بیماری‌های تک‌ژنی، کروموزومی، چند عاملی و میتوکندریال تقسیم نمود. در مشاوره ژنتیک هر یک از این بیماری‌ها به اصول زیر

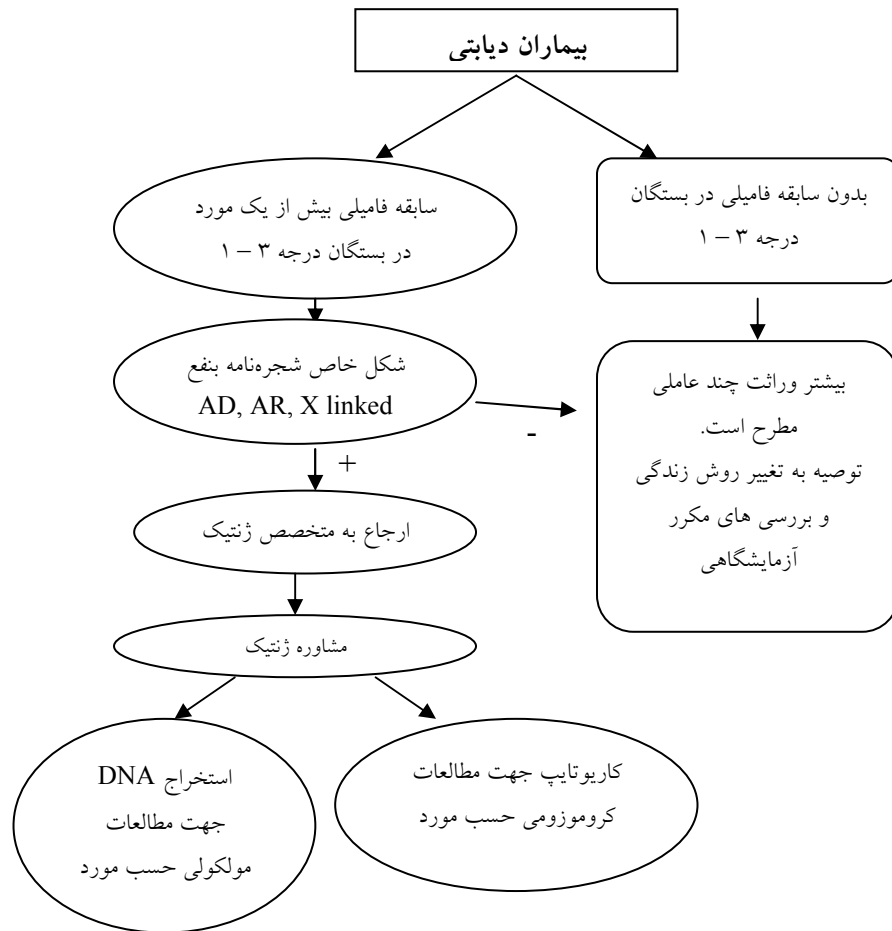
بایستی توجه نمود. در بیماری‌های تک‌ژنی تغییرات در یک ژن منجر به بیماری می‌گردد که یک یا هر دو آلل را درگیر می‌نماید. در این بیماری‌ها معمولاً کروموزوم‌ها درگیر نیستند و لذا انجام کاریوتایپ کمک چندانی ننموده و مشکلی را حل نخواهد نمود. در این بیماری‌ها فرم‌های خاصی در شجره‌نامه دیده می‌شود که ذیلاً در قالب مثال‌هایی توضیح

جدول ۱- برخی نشانه‌های شجره‌نامه

○/□	مرد/ زن طبیعی
↗	فرد مشاوره گیرنده
◇	جنسیت نامشخص
∅ / ∅	فوت
● / ■	مرد/ زن مبتلا
○—□	ازدواج
○=□	ازدواج فامیلی
○/□	طلاق
	دوقلو

جدول ۲- اندیکاسیون‌های ارجاع بیماران جهت انجام مشاوره ژنتیک

- ازدواج فامیلی
- خانواده‌های دارای فرزند با ناهنجاری مادرزادی، معلولیت، عقب ماندگی ذهنی
- حاملگی بالای ۳۵ سال
- قرار گرفتن مادر حامله در معرض عوامل تراتوژن (مثل داروها، اشعه، عفونت‌ها و مواد شیمیایی)
- بروز مکرر یک بیماری چند عاملی در فامیل
- نازایی یا عقیمی
- سقط‌های مکرر
- وجود سرطان‌های زودرس در فامیل
- ابهام دستگاه تناسلی و یا اختلال در بلوغ
- بیماری‌های عصبی مزمن و پیشرونده
- وجود بیماری‌های ژنتیکی در فامیل (مثل: تالاسمی، هموفیلی، بیماری متابولیک و مونگولسم)
- وجود فرد معلول در فامیل دور یا نزدیک یا شکل و قیافه غیر طبیعی اندام‌ها
- کوتولگی و اختلالات رشد



شکل ۱- الگوریتم نحوه بررسی بیمار دیابتی

بیماری‌های کروموزومی اتوزوم شامل عقب ماندگی ذهنی و رشدی و ناهنجاری‌های متعدد مادرزادی بوده و با سقط خودبخودی معمولاً همراه است. در حالی‌که در بیماری‌های کروموزومی جنسی سطوح مختلف اختلال رشدی، آنومالی یا مشکل در سیستم تولید مثل بیشتر دیده می‌شود. از خواص بیماری‌های چند عاملی شیوع بالا در جامعه (بیش از ۱ در ۱۰۰۰)، پیچیدگی ساز و کار وراثت و نقش عوامل محیطی و ژن‌های متعدد را می‌توان نام برد. فرم خاصی در شجره‌نامه دیده نمی‌شود و خطر وقوع مجدد در بستگان بیمار کم تا متوسط بیان شده است [۴]. صفات کمی<sup>۴</sup> نظیر وزن، قد، فشار خون، سطح سرمی چربی‌ها و بهره هوشی (IQ) از وراثت چند عاملی برخوردار هستند.

داده خواهند شد. در بیماری‌های تک‌ژنی احتمال وقوع مجدد<sup>۱</sup> در بستگان بیمار بسیار بالا است در حالی‌که شیوع در جمعیت عمومی بالا نیست. بیماری‌های کروموزومی به دو نوع ساختمانی و تعدادی تقسیم می‌شوند. در نوع ساختمانی<sup>۲</sup>، بیشتر ترانس لوکاسیون اتفاق می‌افتد که غالباً انجام کاروتایپ معمولی به تشخیص بیماری کمک می‌نماید. در نوع تعدادی<sup>۳</sup>، حذف یا مضاعف شدگی در کل کروموزوم یا ناحیه کروموزومی اتفاق می‌افتد که در مورد اول عدد کروموزوم‌ها از ۴۶ کمتر یا بیشتر می‌شود. نبود فرم خاص در شجره‌نامه و میزان خطر پایین وقوع مجدد در بستگان بیمار (بجز در موارد ترانس لوکاسیون) از ویژگی‌های بیماری‌های کروموزومی است. سیمای عمومی

1 Recurrence risk  
 2 Structural  
 3 Numerical

4 Quantitative traits

مغلوب طبیعی (a). در نوع هموزیگوت غالب (AA) هر دو آلل بیماری‌زا از والدین منتقل شده و معمولاً منجر به مرگ یا بیماری خیلی شدید می‌گردد. در نوع هتروزیگوت غالب (Aa) فرد مبتلا است و با احتمال ۵۰٪ برادران و خواهران<sup>۳</sup> یا فرزندان وی<sup>۴</sup> مبتلا خواهد شد. در نوع هموزیگوت مغلوب (aa) فرد طبیعی می‌باشد و بیماری را منتقل نخواهد کرد. در این نوع بیماری، معمولاً یکی از والدین مبتلا بوده و احتمال داشتن فرزند سالم یا بیمار ۵۰-۵۰٪ خواهد بود. احتمال ابتلا هر دو جنس یکسان است. احتمال نفوذ<sup>۵</sup> ژن جهش یافته و بروز بیماری در صورت داشتن ژن معیوب در بیماری‌های مختلف متفاوت است. امکان عدم بروز بیماری در برخی نسل‌ها<sup>۶</sup> در این گروه از بیماری‌ها وجود دارد. شجره‌نامه در این بیماری‌ها عمودی<sup>۷</sup> بوده که نحوه انتقال بیماری در نسل‌های مختلف را نشان می‌دهد بدین معنی که معمولاً بیماری از یکی از والدین به فرزندان منتقل شده و در چند نسل خود را نشان می‌دهد. در ادامه این نوشتار، بیماری دیابت نوع ۲ با شروع در بالغین MODY به‌عنوان مثالی از اختلالات اتوزومال غالب شرح داده خواهند شد.

### بیماری‌های اتوزومال مغلوب<sup>۸</sup>

در این نوع بیماری نیز دو نوع آلل وجود دارد آلل غالب طبیعی (A) و آلل مغلوب غیر طبیعی (a). در صورت انتقال دو آلل مغلوب هموزیگوت (aa) از والدین به فرزند، امکان ایجاد بیماری وجود دارد. فرد هموزیگوت غالب (AA) کاملاً سالم است و بیماری را منتقل نخواهد کرد. لیکن در نوع هتروزیگوت غالب (Aa) فرد سالم حامل است و در صورت ازدواج با فرد مشابه، در هر حاملگی با احتمال ۲۵٪ فرزند خود را مبتلا خواهند نمود. هر دو جنس بطور یکسان ممکن است بیمار شوند. شجره‌نامه در این بیماری‌ها افقی<sup>۹</sup> بوده بدین معنی که معمولاً بیماری در یک

نکات مهم در بیماری‌های میتوکندریال شامل انتقال ژن بیماری‌زا از طریق مادر<sup>۱</sup> بدلیل وراثت DNA میتوکندریال از طریق تخمک مادر و درگیری هر دو جنس بطور یکسان و وجود اختلالات چشمی بطور شایع می‌باشند. شدت علائم بین وابستگان یک خانواده با درگیری بیماری میتوکندریایی با ساز و کار Heteroplasmy می‌تواند متفاوت باشد که بخاطر تفاوت در تعداد نسخه میتوکندری در هر سلول می‌باشد. دو نوع دیابت میتوکندریال MELAS و MIDD با انتقال وراثت بیماری از طریق مادر مبتلا در همین نوشتار توصیف خواهند شد.

توصیف بیشتر بیماری‌ها از دیدگاه ژنتیک در سایت بیماری‌های وراثتی مندلی به آدرس <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM> قابل مطالعه هستند. این کاتالوگ خلاصه تحقیقات انجام شده و مرتبط را بصورت به روز و مجانی در اختیار محققین علاقمند قرار می‌دهد.

جدول ۱ برخی سمبل‌های استفاده شده در ترسیم شجره‌نامه را نشان می‌دهد. جدول ۲ اندیکاسیون‌های ارجاع بیماران جهت انجام مشاوره ژنتیک خلاصه نموده است. شکل ۱ خلاصه نکات مهم مقاله در قالب الگوریتم نحوه پیگیری بیماران دیابتی از دیدگاه مشاوره ژنتیک را نشان می‌دهد.

### بیماری‌های تک‌ژنی

این بیماری‌ها به چهار نوع اتوزومال غالب و مغلوب و وابسته به جنس غالب و مغلوب تقسیم می‌شوند که هر کدام فرم خاصی را در شجره‌نامه نشان می‌دهند. این دسته بندی اختلالات ارثی، در قالب مثال‌های بالینی بیماری‌های دیابت بشرح ذیل توضیح داده خواهند شد.

### بیماری‌های اتوزومال غالب<sup>۲</sup>

در این نوع بیماری دو نوع آلل وجود دارد. آلل غالب غیر طبیعی (A) که در صورت انتقال از یکی از والدین به فرزند، امکان ایجاد بیماری در وی وجود دارد و آلل

<sup>3</sup> Sibling

<sup>4</sup> Offspring

<sup>5</sup> Penetrance

<sup>6</sup> Skipped generation

<sup>7</sup> Vertical

<sup>8</sup> Autosomal Recessive

<sup>9</sup> Horizontal

<sup>1</sup> Maternal inheritance

<sup>2</sup> Autosomal Dominant

## دیابت نوع ۱

از بیماری‌های چند عاملی بوده و بیش از ۲۰ ژن و لوکوس در ارتباط با این بیماری شناسایی شده‌اند. حدود ۳۰ تا ۵۰٪ هماهنگی<sup>۲</sup> بین دوقلوهای تک تخمی MZ پیشنهاد کننده نقش عوامل محیطی در کنار نقش ژنتیک می‌باشد. فرضیات مغلوب، غالب و چند عاملی و نیز فرضیه استعداد<sup>۳</sup> در خصوص این بیماری مطرح شده‌اند. ژن‌های استعداد زیادی در این ارتباط شناسایی شده‌اند از جمله HLA locus (DR3, DR4) [۴]. به هر حال بخش زیادی از عوامل ژنتیک در این بیماری ناشناخته‌اند و کانون توجه برخی آزمایشگاه‌های مولکولی در جهان می‌باشد. از آنجا که سازوکار وراثت بیماری هنوز ناشناخته است محاسبه، میزان خطر ابتلا در مشاوره ژنتیک، تجربی می‌باشد. احتمال ابتلای فرزندان مادران مبتلا کمتر از فرزندان پدران مبتلا است (به ترتیب ۱/۳٪ در مقابل ۶٪) [۵].

## دیابت نوع ۲

از بیماری‌های چند عاملی بوده، و واکنش‌های ژن-ژن یا ژن-محیط در ایجاد بیماری و عوارض آن نقش دارند. شروع بیماری در دوران بزرگسالی معمولاً حدود ۴۰ تا ۶۰ سالگی بوده اما گاه در ابتدای جوانی به‌ویژه در بیماران چاق دیده می‌شود. شجره‌نامه‌ها ندرتاً چند نسلی‌اند. میزان نفوذ بین ۱۰ تا ۴۰٪ در بستگان متغیر است. در بیماران دیابت نوع ۲، نقص در ترشح انسولین و مقاومت به انسولین هر دو دیده می‌شوند. هماهنگی حدود ۹۰٪ در دوقلوهای تک تخمی MZ، نشان‌دهنده نقش بیشتر ژنتیک در این بیماری در مقایسه با نوع ۱ می‌باشد. ژن‌های بسیاری در ارتباط با دیابت نوع دو شناسایی شده‌اند [۴]. میزان خطر تجربی خطر بروز دیابت نوع ۲ از نوع ۱ خیلی بیشتر است و به‌میزان ۱۵٪ برای بستگان درجه یک بیمار در نظر گرفته می‌شود. در حالی‌که وقتی هر دو والدین مبتلا باشند میزان خطر برای فرزندان ۷۰-۶۰٪ خواهد بود [۵].

نسل (مثلاً خواهر- برادر) بیشتر دیده می‌شود تا در دو نسل متفاوت (مثلاً والدین- فرزندان). معمولاً ازدواج‌های فامیلی بیشتر منجر به بروز بیماری‌های اتوزومال مغلوب می‌شوند و غالباً والدین از نظر فنوتیپی فاقد علامت بالینی می‌باشند. بیشتر بیماری‌های متابولیک با تظاهر در دوران کودکی<sup>۱</sup> دارند. از آن جمله فنیل کتونوری و گالاکتوزمی هستند که توصیف آنها در این مقاله نمی‌گنجد. بیماری اتوزومال مغلوب Wolfram syndrome به‌عنوان مثال در ذیل توصیف می‌گردد.

### بیماری‌های وابسته X به غالب (X linked Dominant)

از نظر فرم آل‌ها شبیه نوع اتوزوم غالب می‌باشد: آل غالب غیر طبیعی (A) و آل مغلوب طبیعی (a). در ارزیابی میزان خطر در نظر گرفتن این‌که کدامیک از والدین ژن بیماری‌زا را دارند مهم است. زن مبتلا بصورت هموزیگوت غالب  $X^A X^A$  و هتروزیگوت غالب  $X^A X^a$  و زن سالم بصورت هموزیگوت مغلوب  $X^a X^a$  دیده می‌شود. مرد بیمار بصورت همی زیگوت غالب  $X^A Y$  و مرد سالم به شکل همی زیگوت مغلوب  $X^a Y$  دیده می‌شود. میزان ابتلا دو جنس در این نوع بیماری‌ها یکسان نیست و زنان بیش از مردان مبتلا هستند. ریکتز هیپوفسفاتمیک وابسته به جنس XLH از مثال‌های عددی این دسته از بیماری‌ها هستند که با توجه به‌عنوان مقاله از توصیف آن می‌گذریم.

### بیماری‌های وابسته X به مغلوب (X linked Recessive)

در این بیماری‌ها زن مبتلا هموزیگوت مغلوب  $X^a X^a$  و مرد مبتلا همی زیگوت مغلوب  $X^a Y$  هستند. انتقال بیماری از مرد مبتلا به پسران ممکن نیست. در این نوع اختلال معمولاً مردان مبتلا بوده و زنان حامل ژن معیوب هستند. سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS) و سندرم اختلال تنظیم ایمنی، پلی اندوکرینوپاتی و آنروپاتی وابسته به جنس (IPEX) از این سری بیماری‌ها هستند. دیابت بیماری هتروژنی در نظر گرفته می‌شود که طیف وسیعی از بیماری‌های چند عاملی؛ دیابت نوع ۱ تا دیابت نوع ۲ و تک ژنی یا MODY دارد.

<sup>2</sup> Concordance

<sup>3</sup> Susceptibility

<sup>1</sup> Inborn Error of Metabolism

**MODY**

یک بیماری تک ژنی اتوزومال غالب<sup>۱</sup> است. بروز بالینی این بیماری هتروژن بصورت ۶ نوع صورت می گیرد. تقریباً ۱ تا ۵ درصد از بیماران دیابتی نوع ۲، MODY می باشند که در آنها نقص اولیه در عملکرد سلول بتای پانکراس وجود دارد. شروع بیماری در سنین جوانی قبل از ۲۵ سالگی است و دیابت آن غیر وابسته به انسولین است. این شش نوع شامل موتاسیون در عوامل رونویسی<sup>۲</sup> نظیر فاکتور هسته ای کبدی آلفا یک (شایع ترین علت MODY -نوع ۳)، HNF-4 $\alpha$  (نوع ۱)، فاکتور پروموتور انسولین IPF-1 (نوع ۴)، HNF-1 $\beta$  (نوع ۵) و فاکتور تمایز نوروزنیک (NeuroD1) (نوع ۶) و نیز ژن کد کننده آنزیم گلیکولیت کننده گلوکوکیناز (نوع ۲) می باشند. وجود دیابت در فامیل در نسل های گوناگون بصورت عمودی، بروز زودرس دیابت و نبود چاقی به نفع MODY در مقایسه با دیابت نوع دو می باشند [۷-۹]. تست های ژنتیکی مولکولی با استخراج DNA و انجام PCR و سکانس نمودن نواحی ژنی جهش یافته برای تشخیص و تأیید نوع بیماری کمک کننده هستند.

**Wolfram Syndrome**

یک بیماری اتوزومال مغلوب با علائم دیابت بی مزه، کری، آتروفی اپتیک و دیابت می باشد. دیابت از نوع وابسته به انسولین با شروع زودرس بوده و وجود آن به همراه آتروفی دوطرفه پیشرونده عصب اپتیک برای تشخیص قطعی سندرم ضرورت دارد. تاکنون دو فرم بیماری در ارتباط با درگیری نواحی کروموزومی 4p16.1 و 4q22-q24 و یک فرم میتوکندریال بیماری گزارش شده اند [۱۰-۱۱]. جهش های منجر به فقدان عملکرد در هر دو آلل ژن WFS1 (در 4p16.1) در خانواده های با این بیماری شناسایی شده است [۱۲].

**MELAS**

این سندرم یک اختلال میتوکندریایی می باشد که با میوپاتی، انسفالوپاتی، اسیدوز لاکتیک و حملات شبیه سکه مغزی تظاهر می کند. جهش در ژنوم میتوکندریایی (mtDNA) باعث علائم فوق و در برخی موارد همراه با دیابت ملیتوس، هیپرتیروییدسم و کاردیومیوپاتی می شود. در این بیماری اختلال در انتقال الکترون میتوکندریایی و تولید ATP در بافت مبتلا وجود دارد [۱۳]. ترسیم شجره نامه خانوادگی (جدول ۱) و مشاهده وجود وراثت مادری در شناسایی این بیماری کمک کننده خواهد بود.

**MIDD**

دیابت با وراثت مادری و کری، نوع دیگری از اختلالات میتوکندریال است که ۱/۵-۰/۵٪ همه موارد دیابت را در جمعیت عمومی تشکیل می دهد [۱۴]. جهت بررسی نحوه رویکرد ژنتیک با این بیماری، مطالعه گزارش یک مورد از این بیماری در یک مادر و فرزند و بررسی درگیری اعصاب مرکزی بوسیله MRI و یافتن جهش نقطه ای A3243G توصیه می گردد [۱۵].

**IPEX**

این سندرم خود را با اختلال تنظیمی در سیستم ایمنی وابسته به X اتروپاتی، سندرم اختلال چندگانه اندوکراین نشان می دهد و بیماری نادری است که بصورت X-linked منتقل می شود. علائم بالینی این سندرم شامل اتروپاتی، دیابت نوع یک، تیروییدیت، آنمی همولیتیک و ترومبوسیتوپنی می باشند. جهش در ژن FOXP3 در کروموزوم X اتفاق می افتد که کد کننده یک پروتیین باند شونده به DNA مورد نیاز جهت نمو سلول های T تنظیمی است. در صورت عدم درمان مردان مبتلا، عمدتاً در اثر سوجذب و عوارض دیگر می میرند [۱۶].

<sup>3</sup> Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke

<sup>4</sup> Maternally Inherited Diabetes and Deafness

<sup>5</sup> Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome

<sup>1</sup> Maturity Onset Diabetes of the Young

<sup>2</sup> Factors transcription

## مثال

فرض کنید فردی با نگرانی در خصوص احتمال بروز دیابت در خود به شما مراجعه نموده و ذکر می‌نماید که مادر و عمه وی نیز دیابت دارد. جهت انجام مشاوره ژنتیک، ابتدا در خصوص سایر اعضای خانواده سؤال شده و تا سه نسل در خصوص وجود دیابت و عوارض آن، چاقی، بیماری‌های مرتبط نظیر اختلالات لیبیدی، مرگ و میرها و علل آن سؤال می‌گردد. همچنان‌که در بخش اصول مشاوره ژنتیک در انواع بیماری‌ها<sup>۱</sup> این نوشتار ذکر گردید، شکل شجره نامه خانواده در خصوص نحوه وراثت بیماری در فامیل کمک کننده خواهد بود. تست‌های بیوشیمی و هورمونی برای تایید تشخیص در موارد مطرح کمک کننده هستند. بر اساس شکل شجره نامه می‌توان از تست‌های تخصصی مولکولی یا سیتوژنتیک استفاده نمود. در مواردی که نحوه وراثت در فامیل بنفع بیماری چند عاملی باشد توصیه به تغییر روش زندگی و بررسی‌های مکرر با دوره زمانی کوتاه تر می‌گردد.

## نتیجه‌گیری

مشاوره ژنتیک در بیماری‌های شایع امری مهم به‌نظر می‌رسد. در صورت درگیری بیش از یک نفر در خانواده‌ها و احتمال برخورد با موارد نادر می‌توان با انجام مشاوره ژنتیک به خانواده‌ها کمک شایانی نمود. به‌عنوان مثال با مراقبت‌های قبل از بارداری مادر دیابتی، می‌توان میزان خطر سقط خودبخودی و ناهنجاری‌های مادرزادی را کاهش داد [۱۷]. از سوی دیگر یافتن جهش‌های ژنی بیماری‌های منوژنیک، راه را برای مطالعه ژنتیک بیماری‌های چند عاملی هموارتر می‌کند. بطور کلی مشاوره ژنتیک گامی مهم در بسترسازی مطالعات ژنتیک در زمینه‌های مختلف بیماری‌های غدد و متابولیسم به‌منظور فعالیت در سطوح آموزش، پژوهش و ارائه خدمات تشخیصی و پیشگیری می‌باشد. جهت مطالعه در خصوص نحوه ترسیم شجره نامه ژنتیکی استاندارد، و پاسخ به برخی پرسش‌های شایع در خصوص ازدواج فامیلی و مشاوره ژنتیک مرتبط با آن می‌توان مراجع ارائه شده را مطالعه کرد [۱۸، ۱۹]. با توجه به موارد فوق، راهنمایی بیماران به متخصصین ژنتیک علاقمند در بیماری‌های چند عاملی جهت مشاوره و نیز وجود آزمایشگاه‌های تخصصی ژنتیک فعال در بیماری‌های غدد جهت اقدامات تشخیصی ضروری بنظر می‌رسد.

## مآخذ

- Mueller RF, Young ID. *Emery's Elements of Medical Genetics*, Edinburgh; Churchill Livingstone. Eleventh edition. 2001: 244.
- Burke W. Genetic Testing. *N Engl J Med* 2002; 347: 1867-1875.
- Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. *Ann Hum Biol* 2004; 31: 263-9.
- اکرمی سید محمد، امیری پروین. عوامل ژنتیکی در بیماری‌های شایع. در: جمعی از اساتید دانشگاه علوم پزشکی تهران. ژنتیک بیماری‌ها، چاپ اول. تهران. انتشارات علوم پزشکی تهران ۱۳۸۳. ص ۲۴۳-۲۹۹.
- Hagay Z, Reece EA. Diabetes mellitus in pregnancy and periconceptional genetic counseling. *Am J Perinatol* 1992; 9: 87-93.
- Patti ME. Gene expression in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2004; 4: 176-81.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-980.
- Shepherd M, Hattersley AT, Sparkes AC. Predictive genetic testing in diabetes: a case study of multiple perspectives. *Qual Health Res* 2000; 10: 242-59.
- Shepherd M, Ellis I, Ahmad AM, et al. Predictive genetic testing in maturity-onset

- diabetes of the young. *Diab Med* 2001; 18: 417-421.
10. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat* 2003; 22: 275-87.
  11. El-Shanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1229-1236.
  12. Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Taniguchi S, Umetsu M, Atsumi T, Wada N, Yoshioka N, Ono Y, Tanizawa Y, Koike T. A novel mutation of WFS1 gene in a Japanese man of Wolfram syndrome with positive diabetes-related antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; [Epub ahead of print].
  13. Hsieh RH, Li JY, Pang CY, Wei YH. A novel mutation in the mitochondrial 16S rRNA gene in a patient with MELAS syndrome, diabetes mellitus, hyperthyroidism and cardiomyopathy. *J of Biomed Sci* 2001; 8: 328-335.
  14. Brandle M, Lehmann R, Maly FE, et al. Diminished insulin secretory response to glucose but normal insulin and glucagons secretory response to arginine in a family with maternally inherited diabetes and deafness caused by mitochondrial tRNA gene mutation. *Diabetes Care* 2001; 24: 1253-1258.
  15. Kobayashi Z, Tsunemi T, Miake H, Tanaka S, Watabiki S, Morokuma Y. A mother and a child with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) showing atrophy of the cerebrum, cerebellum and brainstem on magnetic resonance imaging (MRI). *Intern Med* 2005; 44: 328-31.
  16. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ, et al. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, entropathy, X-linked syndrome. *Arch Dermatol* 2004; 140: 466-472.
  17. Kendrick JM. Preconception care of women with diabetes. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004; 18: 14-25.
۱۸. شفقتی یوسف. چگونه شجره نامه خانوادگی استاندارد رسم کنیم؟ مجله ژنتیک در هزاره سوم. شماره ۲: ۸۲-۹۰.
۱۹. اکرمی سید محمد. ازدواج فامیلی از دیدگاه مشاوره ژنتیک و عقاید. مجله بیماری‌های کودکان ایران. دوره ۱۶، شماره ۳: ۳۶۵-۳۵۹.