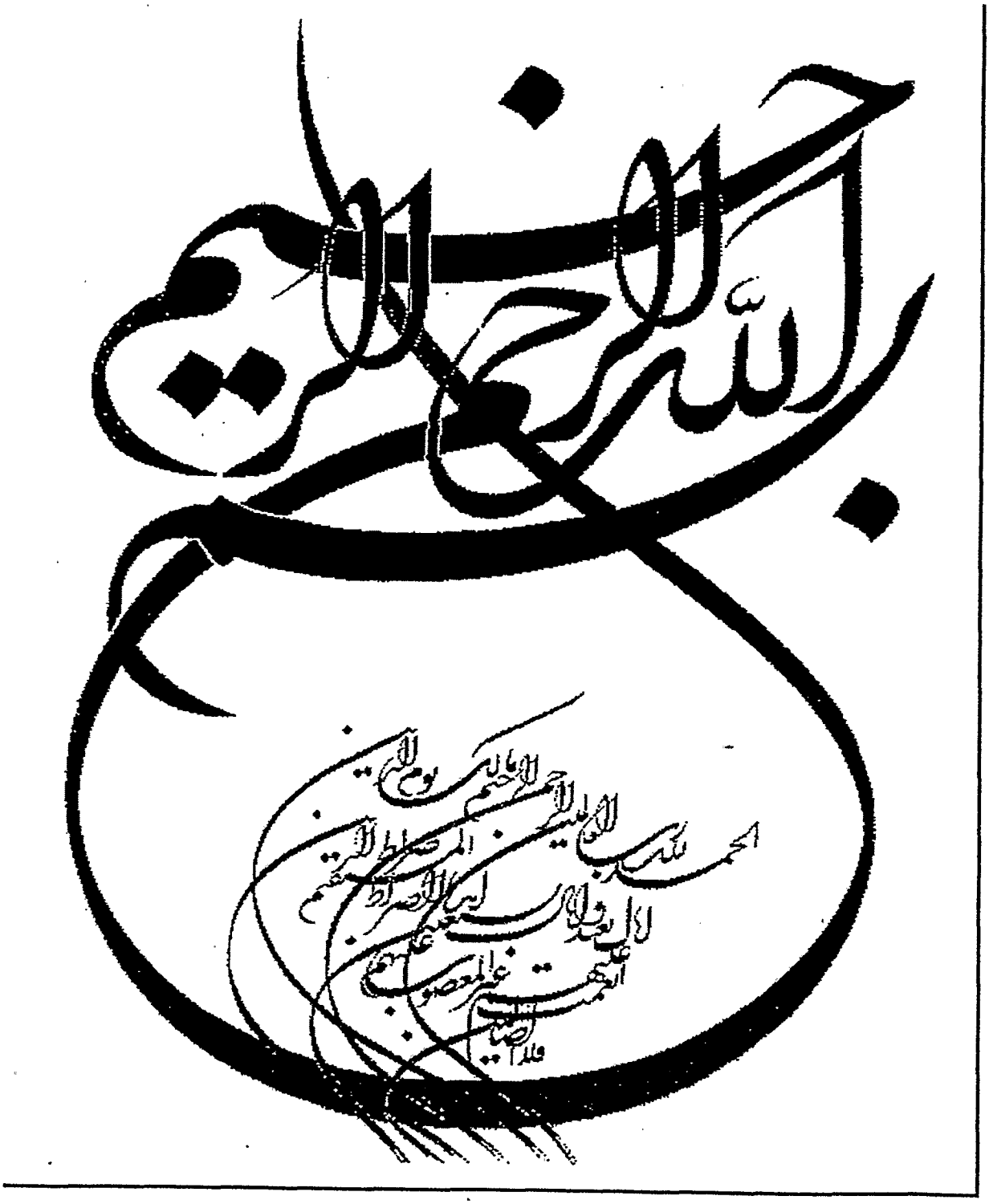

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله رب العالمين الرحمن الرحيم مالك يوم الدين
اهدنا الصراط المستقيم صراط الذين أنعمت عليهم غير المغضوب عليهم ولا الضالين

١٠٢٤٤٤

دانشگاه پیام نور – کتابخانه مرکزی
بخش نشریات
شماره ثبت ۹۲
شماره مدرک ۵۲۳
شماره رکورد ۸۵۹۴۶

دانشگاه پیام نور

دانشکده پیام نور
گروه علوم جانوری

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد علوم جانوری

عنوان :

بررسی مقایسه‌ای پلی مرفیسم کدون شروع کننده رسپتور ویتامین D در بیماران دیابت تیپ I و گروه کنترل

مرکز اطلاعات مدارک علمی
۱۳۸۷/۱۲/۱۱

مؤلف :

محبوبه سترکی

اساتید راهنما :

دکتر مسعود امینی (استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم)

دکتر زهرا پورنقشبند دکترای علوم آزمایشگاهی (مسئول آزمایشگاه
مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم)

استاد مشاور :

دکتر علی اصغر پیله وریان .. استادیار پیام نور مرکز اصفهان

۱۰۲۳۳۴

شهریور ماه ۱۳۸٤

جمهوری اسلامی ایران
وزارت علوم، تحقیقات و فن آوری

دانشگاه پیام نور
مرکز اصفهان

شماره : _____ /۳۰۳
تاریخ : _____
پیوست : _____

تصویب نامه پایان نامه

پایان نامه تحت عنوان : بررسی معادلسازی پلی منعدلیسم کروی شروع کننده پرستیژ و ستارن [illegible] و گروه نکتون

که توسط [illegible] تهیه و به هیات داوران ارائه گردیده است مورد تایید می باشد.

تاریخ دفاع: ۱۴/۶/۱۳۸۴ نمره: ۱۹ الوزن درجه ارزشیابی: عالی

اعضای هیات داوران :

نام و نام خانوادگی :	هیات داوران :	مرتبه علمی :	امضاء:
۱- [illegible]	استاد راهنما		
۲- [illegible]	استاد راهنمای همکار		
۳- [illegible]	استاد مشاور		
۴- [illegible]	ممتحن داخلی		
۵- [illegible]	ممتحن خارج از دانشگاه		
۶- [illegible]	نماینده گروه آموزشی		

(نمونه تصویب نامه پایان نامه)

اصفهان ـ کیلومتر ۵ خیابان آیت اله اشرفی اصفهانی (کهندژ) دانشگاه پیام نور
تلفن : ۵ـ۷۳۸۰۰۰۳ و ۷۳۸۰۰۰۷ دورنگار ۷۳۸۱۰۰۲

تقدیم به عاشقان علم و معرفت که در راه کسب هر دو می کوشند

و تقدیم به

مادر دلسوزم

پدر مهربانم

همسر وفادارم

خواهر عزیزم

و فرزندانم

که در تمام مراحل تحصیل پشوانه فکری و مشوق من در این راه بودند

تشکر و قدردانی :

بر خود لازم می‌دانم که از اساتید راهنما:

آقای دکتر مسعود امینی و خانم دکتر زهرا پورنقشبند

و استاد مشاور: **آقای دکتر علی‌اصغر پیله‌وریان**

و دکتر صادق ولیان بروجنی (دکترای ژنتیک پزشکی)

که در طول انجام آزمایشات و تدوین پایان‌نامه

با اینجانب نهایت همکاری را داشته‌اند تشکر نمایم.

فهرست مطالب

عنوان | صفحه

فصل اول : مروری بر منابع

۱ـ۱ دیابت ملیتوس ۲

۱ـ۱ـ۱ تشخیص دیابت ۳

۱ـ۱ـ۲ تقسیم‌بندی انواع دیابت (۱ و۲)..... ۳

۱ـ۱ـ۳ اپیدمیولوژی دیابت I ٤

۱ـ۱ـ٤ پاتوژنز دیابت I(IDDM) ٥

۱ـ۱ـ٥ محافظت کننده‌های سلول β ٦

۱ـ۱ـ٦ ژنتیک دیابت تیپ I ۷

۱ـ۱ـ۷ دیابت تیپ II ۸

۱ـ۲ ویتامین D ۹

۱ـ۲ـ۱ ساختمان ویتامین D ۱۰

۱ـ۲ـ۲ اثرات فیزیولوژیکی ویتامین D ۱۲

۱ـ۲ـ۳ کنترل سنتز ویتامین D ۱۲

۱ـ۳ VDR (رسپتور ویتامین D) ۱۳

۱ـ۳ـ۱ ساختمان پروتئینی VDR..... ۱۳

۱ـ۳ـ۲ سازماندهی ژنومی VDR..... ۱٦

۱ـ۳ـ۳ مکانیسم فعالیت VDR..... ۱۷

۱ـ۳ـ٤ واریانت‌های ژنی VDR..... ۱۹

۱ـ۳ـ٥ تاثیرات عملکردی تنوعات ژنی در VDR..... ۲۰

۱ـ٤ اعمال غیرکلسیمی VD و ارتباط T1DM,VDR,VD..... ۲۱

۱ـ٥ اهداف و فرضیات ۲۷

عنوان | صفحه

فصل دوم : مواد و روش انجام تحقیق

۲ـ۱ـ مراحل آنالیز ژنوتیپ VDRFokI ۲۹

۲ـ۱ـ۱ نمونه‌گیری خون محیطی ۲۹

۲ـ۱ـ۲ـ استخراج DNA ژنومی ۲۹

۲ـ۱ـ۳ـ انجام PCR بر روی DNA ژنومی و مواد لازم PCR ۳۰

۲ـ۱ـ٤ مراحل روش PCR ۳۰

۲ـ۱ـ٥ـ مواد لازم برای الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۳۱

۲ـ۱ـ٦ـ مراحل روش الکتروفورز ۳۱

۲ـ۱ـ۷ روش RFLP ۳۲

۲ـ۱ـ۸ هضم آنزیمی محصولات PCR ۳۲

۲ـ۱ـ۹ تفسیر باندهای حاصل از هضم آنزیمی VDR Fok1 ..... ۳۲

فصل سوم : نتایج و نمودارها

۳ـ۱ نتایج ۳۷

۳ـ۲ خصوصیات توصیفی مطالعه ۳۹

فصل چهارم : بحث

بحث ٤۸

نتیجه‌گیری و پیشنهادات ٥۳

Abstract ٥٤

مراجع ٥٦

پیوست (تعریف واژه‌ها) ٦۰

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱ـ۱ : مقایسه برخی حالات مربوط به دیابت II,I	۹
جدول ۱ـ۲ : جدول توزیع فراوانی ژنوتیپ VDRFokI (FF,Ff,ff) و آلل f,F در دو گروه دیابت I و کنترل در جمعیت‌های مختلف جهان	۲۳
جدول ۱ـ۳ : اپیدمیولوژی ملکولی واریانت رسپتور ویتامین D VDRFokI (FF,Ff,ff) در کشورهای جهان در افراد سالم	۲٤
جدول ۱ـ٤ : توزیع فراوانی سایر ژنوتیپ‌های VDR (VDR BsmI, TaqI) در کشورهای جهان در دو گروه دیابت و کنترل	۲۵
جدول ۳ـ۱ : میانگین سن در گروه دیابت	۳۷
جدول ۳ـ۲ : میانگین سن در گروه کنترل	۳۷
جدول ۳ـ۳ : میانگین مدت ابتلاء به دیابت در گروه دیابت	۳۸
جدول ۳ـ٤ : میانگین سن در جنس زن و مرد در گروه دیابت	۳۸
جدول ۳ـ۵ : میانگین سن در جنس زن و مرد در گروه کنترل	۳۸
جدول ۳ـ٦ : میانگین سن شروع دیابت در گروه دیابت	۳۸
جدول ۳ـ۷ : میانگین HbA1c و HbA1 در گروه دیابت	۳۹
جدول ۳ـ۸ : توزیع فراوانی نسبی ژنوتیپ VDR FokI (FF,Ff,ff) در دو گروه دیابت و کنترل	۳۹
جدول ۳ـ۹ : توزیع فراوانی نسبی آلل و فنوتیپ F و f در دو گروه دیابت و کنترل	٤۰
جدول ۳ـ۱۰ : خصوصیات توصیفی افراد مورد مطالعه براساس جنس در سه ژنوتیپ پلی مرفیسم VDR FokI (Ff,ff,FF) در کل دو گروه	٤۰
جدول ۳ـ۱۱ : خصوصیات توصیفی افراد براساس گروه، جنس و سه ژنوتیپ پلی‌مرفیسم VDR FokI (Ff,ff,FF) در دو گروه دیابت و کنترل.	٤۱
جدول ۳ـ۱۲ : خصوصیات توصیفی افراد براساس سن، سن شروع دیابت و HbA1c و HbA1 در سه پلی‌مرفیسم VDRFokI (FF,ff,Ff) در گروه دیابت و کنترل	٤۲

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۳ـ۱ : نمودار درصد توزیع فراوانی سه پلی مرفیسم VDR FOKI (FF,Ff,ff)برحسب گروه دیابت و کنترل	٤٤
نمودار ۳ـ۲ : نمودار درصد توزیع فراوانی سه پلی مرفیسم VDR FokI (FF,Ff,ff) برحسب جنس	٤٤
نمودار ۳ـ۳ : مقایسه میانگین سنی سه ژنوتیپ پلی مرفیسم (VDR FokI (FF,Ff,ff در کل دو گروه	٤٥
نمودار ۳ـ٤ : مقایسه میانگین HbA1c *سه ژنوتیپ پلی‌مرفیسم* VDR FokI(FF,Ff,ff) در گروه دیابت	٤٥
نمودار ۳ـ٥ : مقایسه میانگین HbA1 *سه ژنوتیپ پلی‌مرفیسم* VDR FokI(FF,Ff,Ff) در گروه دیابت	٤٦
نمودار ۳ـ٦ : نمودار مقایسه میانگین HbA1c و HbA1 *در دو گروه دیابت و کنترل*	٤٦

فهرست علائم

DBD = DNA- Binding Domain

GAD = Glutamic Acid Decarboxylase

HbA1c = Hemoglubin Glaycosylated

HLA = Human Leukocyte Antigen

ICA = Islet Cellular Antibody

LBD = Ligand -Binding Domain

MHC = Major Histocompatibility Complex

NAD = Nicotin Amid Dinucleotid

PARP = Poly (ADP - ribose) Polymerase

PBMCS = Peripheral Blood Mononuclear Cells

PCR = Polymerase Chain Reaction

PHA = Phytohemo Aglothinin

RFLP = Restriction Fragment length polymorphism

RXR = Retinoid - X - Receptor

TAP = Transporter Antigen Peptid

VDR = Vitamin D Receptor

VDRE = Vitamin D Responsive Element

IDDM= Insulin Dependent Diabet Mellitus

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱ـ۱: شیوع سن استاندارد IDDM در اروپا	٤
شکل ۱ـ۲: چگونگی تبدیل D3 به ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول	۱۱
شکل ۱ـ۳: کنترل فیدبکی تشکیل ۱و۲۵ دی‌هیدروکسی D3 از ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول در کلیه‌ها.	۱۳
شکل ۱ـ٤: domain های عملی رسپتور ویتامین D	۱٤
شکل ۱ـ ٥: انگشت Zn، α هلیکس و صفحه β و محل باند شدن DNA نشان داده شده است	۱٥
شکل ۱ـ ٦: ساختمان سه بعدی رسپتور ویتامین D (VDR)	۱٦
شکل۱ـ۷: دیاگرام شماتیک ارژن رسپتور VDR و جایگاه پلی‌مرفها اگزونهای آن	۱۷
شکل ۱ـ ۸: مکانیسم عمل رسپتور ویتامین D (VDR)	۱۸
شکل ۱ـ۹: جایگاه انواع پلی مرف‌ها در ژن VDR	۲۰
شکل ۲ـ۱: استخراج DNA	۳۳
شکل ۲ـ۲ : گرمادهی و سرمادهی در روش PCR	۳۳
شکل ۲ـ۳: محصول PCR بر روی ژل	۳۳
شکل ۲ـ٤: هضم آنزیمی (FokI) : ژنوتیپ FF	۳٤
شکل ۲ـ٥: هضم آنزیمی (FokI) : ژنوتیپ Ff,ff	۳٤
شکل ۲ـ٦ : الکتروفورز و دستگاه U.V.P	۳٥
شکل ۲ـ۷ : الکتروفورز (Loading DNA)	۳٥

چکیده فارسی :

دیابت تیپ I یک بیماری چند فاکتوری با یک ترکیب ژنتیکی پیچیده است. نواحی کرموزومی MHC و غیر MHC در تمایل ابتلاء به دیابت I نقش دارند یکی از نواحی کرموزومی غیر MHC ژن رسپتور ویتامین D(VDR) می‌باشد. ویتامین D هورمونی است که نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی و ترشح انسولین به عهده دارد این هورمون هم فعالیت سلولهای T را مهار می‌کند و هم از ترشح اینترلوکین ۱و۲و۶و۱۲ جلوگیری می‌کند. این سایتوکینها در تکثیر و توسعه سلولهای T درگیر در پاتوژنز چندین بیماری التهابی مزمن اتوایمیون، نقش مهمی دارند. VD اثرات بیولوژیکی خود را از طریق رسپتور VD(VDR) انجام می‌دهد. مطالعات نشان داده که پلی مورفیسم ژن VDR در استعداد به چند بیماری اتوایمیون مثل دیابت I ، هیپرپاراتیروئیدیسم، گریوز، تیروئیدیت هاشیموتو موثر است. ٦ پلی مورفیسم در لوکوس VDR شناخته شده است: پلی مورفیسم کدون شروع‌کننده اگزون ۲ که با آنزیم محدوده‌کنندهٔ FOKI تشخیص داده شده است، قطعات بریده شده چند شکلی (RFLP) های Tru9I ، ApaI و BsmI که بین اگزون ۸ و۹ و RFLP، TaqI که در اگزون ۹ و پلی‌مورفیسم پلی A در ناحیه ′۳ غیر ترجمه شده قرار دارد. در این مطالعه به بررسی ژنوتیپ VDR FokI در جمعیت دیابت تیپ I اصفهان پرداخته شده است.

DNA ژنومیک با استفاده از کیت ژنومی از خون کامل جدا شده سپس توسط پرایمرهای اختصاصی (VDR2a و VDR2b)، DNA ژنومی با کمک واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز (PCR) تکثیر شد، محصول PCR یک قطعه به طول ٢٦٥bp می‌باشد. سپس محصول PCR با آنزیم FokI هضم و روی ژل ۲٪ آگارز الکتروفورز شد. برش DNA هموزیگوت دارای پلی مورفیسم (FokI)FF به صورت قطعات ٦٩ bp، ١٩٦ bp ظاهر می‌شود. برش DNA هتروزیگوت دارای پلی مورفیسم FokI(Ff) به صورت قطعات برش داده نشده (٢٦٥ bp) و قطعات بریده شده ٦٩ bp و ١٩٦ bp ظاهر می‌شود و DNA هموزیگوت بدون پلی‌مورفیسم (ff) FokI با آنزیم برش داده نشده و به صورت یک قطعه ٢٦٥ bp روی ژل نمایان می‌شود.

جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران دیابتی تیپ I تازه تشخیص داده شده که با علائم شدید یا پیشرفت سریع به طرف دیابت و وابسته شدن به تزریق انسولین ناشی از فقدان کامل انسولین می‌باشند. افراد کنترل بدون علائم کلینیکی بیماری یا سابقه فامیلی دیابت یا فاقد بیماری اتوایمیون می‌باشند. در این مطالعه حجم نمونه ۳۵۰ نفر بود که از این تعداد ۹۰ نفر با تشخیص اثبات شده دیابت تیپ I (٥٤/٤٪ زن و ٤٥/٦٪ مرد) در گروه بیمار و ٢٦٠ نفر (٤٩/٦١٪ زن و ٥٠/٣٩٪ مرد) در گروه کنترل قرار گرفتند که از جمعیت

اصفهان انتخاب شده‌اند. میانگین سن بیماران ۲/۸۹ ±۱۳/٦ و افراد کنترل ۱/۲۵ ± ۱٤/۸ می‌باشد در این مطالعه بین سه سطح پلی مورفیسم VDRFokI (Ff,ff,FF) در دو گروه بیمار و کنترل اختلاف معنی‌داری دیده نشده (P= ۰/۷۷) و همینطور براساس سن، سن شروع دیابت و جنس بین دو گروه کنترل و دیابت (P>۰/۰۵) در سه ژنوتیپ ff و Ff و FF رابطه معنی‌دار بدست نیامد.

پس طبق این مطالعه به نظر می‌رسد که در بررسی نقش پلی مورفیسم VDR FoKI و دیابت تیپ I علاوه بر عوامل ژنتیکی، شرایط محیطی، جغرافیایی، قومی و تغذیه‌ای نیز باید در نظر گرفته شود. در ضمن نقش سایر پلی مرفیسم‌های VDR و ارتباطشان با IDDM باید در آینده در کشور ما بررسی گردد.

کلید واژه‌ها:

ویتامین D ـ قطعات بریده شده چند شکلی (RFLP) – رسپتور ویتامین D (VDR) ـ پلی‌مرفیسم کدون شروع‌کننده رسپتور ویتامین D ـ واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)

فصل اول :

مروری بر منابع

۱ـ۱ دیابت قندی[1] :

دیابت قندی عبارتست از بی‌نظمی در متابولیسم کربوهیدرات که به علت کمبود یا عدم حضور انسولین یا مقاومت به انسولین یا هر دو ایجاد و در نهایت به هیپرگلیسمی منجر می‌شود. دیابت دارای عوامل مختلف، ناهنجاری متابولیک مختلف و نیز عوارض سیستم‌های مختلف است. هیپرگلیسمی به علت نقص انسولین در گردش ایجاد می‌شود که این نقص یا در اثر کمبود خود هورمون یا به علت مقاومت بافت محیطی نسبت به عمل انسولین می‌باشد. سایر ناهنجاریهای متابولیکی مثل هیپرترمی و کتوزیس نیز به طور اولیه بر اثر ترشح ناکافی انسولین بوجود می‌آیند. دیابت به وسیله پرادراری (پلی اوری)، پلی دیپسی (پرنوشی)، کاهش وزن با وجود پرخوری (افزایش اشتها)، گلیکوزوری، اغماء مشخص می‌شود. اختلالات بیوشیمی گسترده‌ای وجود دارند، اما عیوب اصلی که قسمت اعظم اختلالات را می‌توان ناشی از آنها دانست، عبارتند از:

۱) کاهش ورود گلوکز به داخل بافتهای مختلف محیطی

۲) افزایش آزاد شدن گلوکز به داخل جریان خون از کبد (افزایش گلوکوژنزکبدی).

بنابراین گلوکز خارج سلولی افزایش و گلوکز داخل سلولی کاهش می‌یابد و این همان وضعیتی است که «بی‌غذایی و گرسنگی در میان فراوانی» نامیده شده است. همچنین کاهشی در ورود اسیدهای آمینه به داخل عضله و افزایش لیپولیز وجود دارد.

اکنون روشن شده است که یک افزایش ترشح مطلق یا نسبی گلوکاگون در دیابت وجود دارد. این موضوع حتی هنگامی که لوزالمعده نیز از بدن خارج می‌شود صدق می‌کند، زیرا گلوکاگون علاوه بر لوزالمعده از لوله گوارشی ترشح می‌شود. بنظر می‌رسد زیادی گلوکز خارج سلولی در دیابت قسمتی ناشی از هیپرگلوکاگونمی می‌باشد. (۱)

---

1 - Diabet Mellitus

۱ـ۱ـ۱ تشخیص دیابت :

تشخیص دیابت با قاطعیت مورد تائید یا عدم تائید قرار می‌گیرد، حتی وقتی دیابت شروع تدریجی دارد یا علائم، بسیار خفیف و ظریف‌اند، می‌توان با استفاده از شاخصهای قند خون دقیقاً آنرا تشخیص داد. یک راه دقیق برای تائید یا رد تشخیص، تست تحمل ۷۵ گرم گلوکز خوراکی است. (اگر مقداری گلوکز به شخص دیابتی داده شود، گلوکز خون او در مقایسه با شخص طبیعی بالاتر می‌رود و آهسته‌تر به خط پایه برمی‌گردد).(۱)

۱ـ۱ـ۲ انواع دیابت :

دیابت ملیتوس به ۲ گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شود. دیابت تیپ **I** (دیابت وابسته به انسولین[1]) و دیابت تیپ **II** (دیابت غیروابسته به انسولین [2]).

یک روش دقیق برای پی بردن به تمایز بین دو گروه دیابت، عبارتست از تمایل ابتلاء به کتواسیدوز در دیابت تیپ **I** و مقاومت به کتواسیدوز در دیابت تیپ **II**.

تیپ **I** و **II** در زمینه اتیولوژی ـ ایمنولوژی از هم متمایزاند. دیابت تیپ **I** با ایمنی باواسطه مربوط است. ولی تیپ **II** با ایمنی ـ بدون واسطه ارتباط دارد. در رده‌بندی دیگر، دیابت شامل ۳ گروه می‌باشد

۱) تیپ **I** وابسته به انسولین

۲) تیپ **I** غیروابسته به انسولین

۳) تیپ **II** غیروابسته به انسولین

تیپ **I** غیروابسته به انسولین شامل دیابت غیرچاقی‌اند که هنوز به انسولین نیازمند نیستند (برای ممانعت از کتواسیدوز)، اما آنتی بادیهای ضد سلولهای جزائر لانگرهانس در خونشان حضور دارد. چون تخریب سلولهای جزائر لانگرهانس به تدریج اتفاق می‌افتد، بنابراین تأخیری در رسیدن به وابستگی انسولین وجود دارد. نسبت تفاوت دیابت تیپ **I** به **II** براساس گروه سنی ارزیابی می‌شود، جوانترین سن گروه بزرگترین درصد دیابت تیپ **I** را دارند(۱۶).

---

1 - IDDM = Insulin Dependent Diabet Mellitus

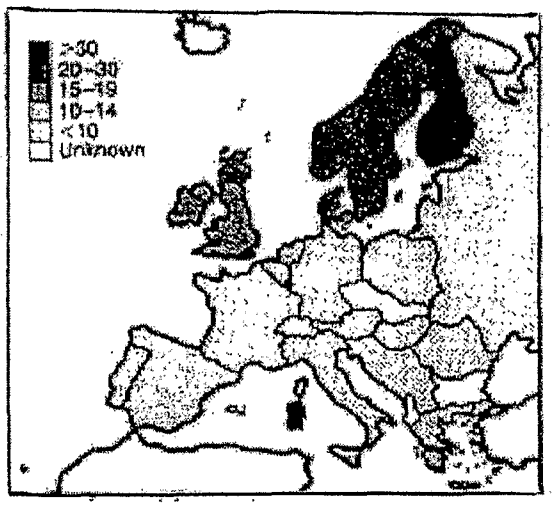
2 - NIDDM = Non – Insulin Dependent diabet Mellitus

۱ـ۱ـ۳ اپیدمیولوژی دیابت *(IDDM)I* :

بیماری **IDDM** در اروپای شمالی شایع است. اما در بین گروههای نژادی مانند سیاه‌پوستان و بومیان آمریکایی و آسیایی این بیماری کمتر شایع است. رنج شیوع بیماری از حداقل (یک تا ۲ در هر ۱۰۰۰ در هر سال) در ژاپن تا حداکثر (بیش از ٤٠ در هر ۱۰۰۰ در هر سال) در قسمتهای مختلف فنلاند متغیر است. در یک مطالعه وسیع در اروپا، اختلاف چشمگیری بین جنوب و شمال اروپا در رابطه با شیوع **IDDM** وجود دارد (شکل ۱ـ۱).

اختلاف در شیوع بیماری بوسیله وجود تمایل ژنها برای **IDDM** ، در جمعیت‌هایی که از نظر ریشه‌ای ناهمگون‌اند قابل توضیح است، اما غذا و سایر عوامل محیطی نیز ممکن است مهم باشند. برای مثال فراوانی **IDDM** در بین بچه‌هایی که از شیر مادر تغذیه نشده یا به مدت کوتاهی تغذیه شده‌اند بالاتر است. مدارکی نیز به تاثیر محیط بر روی **IDDM** اشاره دارد که عبارتست از: افزایش شیوع **IDDM** در برخی از کشورهای اروپایی در سه دهه گذشته، و اینکه بین بیماران **IDDM** که دوقلوی همسان هستند، بیماری تنهادر ۳۳٪ دوقلوهای مورد نظر گسترش می‌یابد و ۹۰٪ بیماران با **IDDM** تازه تشخیص داده شده دارای نسبت فامیلی درجه ۱ نیستند (۱۷).

در ایالات متحده آمریکا شیوع **IDDM** در افراد با ۲۰ سال سن ۲٦٪ است و شیوع بیماری در طول عمر نزدیک به ٤٠٪ می‌باشد. بنابراین در جمعیت ۲۵۰ میلیونی، تقریباً یک میلیون آمریکایی به **IDDM** مبتلااند. شیوع سالانه در بین اشخاص از تولد تا سن ۱٦ سالگی در آمریکا ۱۲ تا ۱٤ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد. شیوع بیماری بطور چشمگیر وابسته به سن است، افزایش از یک مقدار بسیار ناچیز در طی ماههای اول زندگی تا یک قله، همزمان با آغاز بلوغ متغیر است. بهرحال بیماری می‌تواند در هر سنی و با شیوع کمی بیشتر در میانسالی رخ دهد. تغییرات فصلی در همه کشورها البته با شیوع بیشتر، در اواخر پائیز یا اوایل زمستان گزارش شده است (۱۷).



شکل ۱ـ۱: شیوع سن استاندارد IDDM در اروپا

۱ـ۱ـ٤ پاتوژنز دیابت I (بیماریزایی دیابت I)

دانشمندان عقیده دارند که دیابت تیپ I یک بیماری ارثی ژنتیکی است، اگرچه مکانیسم آن دقیقاً مشخص نیست، این بیماری ممکن است در اثر انتقال ژن غالب اتوزومی یا نهفته یا مخلوطی از آن دو ایجاد شود. در ارتباط فامیلی از نوع درجه اول، شانس ابتلاء به بیماری دیابت I ، ۵ـ۱۰٪ می‌باشد. عقیده بر این است که اولاً: ناحیه ژنتیکی که فرد را مستعد ابتلاء به IDDM می‌کند بر روی کرموزوم ٦ واقع است و با آللهای اصلی که ریسک خطر را به همراه دارند و عبارتند از (HLA-DR3-DW3-DR4-DW4-B8-B15)[1] (آنتی‌ژن لکوسیت انسانی) مربوط است (١٦).

ثانیاً : یک سری عوامل محیطی مثل یک ویروس، بی‌حفاظ گذاشتن یک آلرژن یا هر دو می‌تواند آغازگر پروسهٔ موفقیت‌آمیز ژنتیکی در افراد باشد، این عامل نفوذکننده خارجی در طی یک پاسخ التهابی در پانکراس تحت عنوان Insulitis[2] رسوب می‌کند. لنفوسیت‌های T فعال شده به سوی سلولهای جزائر لانگرهانس می‌روند، ماکروفاژها و سلولهای T ، سلول‌های β را دربرمی‌گیرند و آنها را از طریق آزاد کردن سیتوکین‌ها تخریب می‌کنند. در این واکنش، سیتوتوکسیک‌ها مقداری نیتریک اکساید و اکسیژن واکنش پذیرش سلولی را آزاد می‌کنند که در تخریب رادیکالهای آزاد سلولهای β شرکت می‌کنند. در مراحل ابتدایی بیماری، آزاد شدن رادیکالهای آزاد، موجب مرگ سلولهای جزیره‌ای و شکستن رشته DNA و فعال کردن آنزیم پلی (ADP ـ ریبوز) پلیمراز[3] می‌شود.

DNA, (PARP) را احاطه کرده و آنرا مرمت می‌نماید، در ضمن مقدار زیادی نیکوتین آمید دی نوکلئوتید[4] نیز در این فرایند مصرف می‌شود. کاهش NAD + بین سلولی به مرگ سلولی جزیره‌ای منتهی می‌گردد (١٦).

پاسخ التهابی بواسطه خود ایمنی است و روی سطح سلولهای β تولیدکننده انسولین که بیش از این، بوسیله سیستم ایمنی به مدت طولانی تشخیص داده نمی‌شوند، اتفاق می‌افتد. آنتی‌بادیها بر ضد سلولهای β تولید می‌شود که نتیجه‌اش تخریب آنها و ظهور بالینی دیابت می‌باشد. بنظر می‌رسد این تخریب به آهستگی اتفاق بیافتد و حتی چند سال، در برخی موارد، طول می‌کشد.

1- HLA= Human leukocyte Antigen

۲ ـ حضور گسترده لنفوسیت‌ها در جزائر لانگرهانس که التهاب با واکنش ایمونولوژی را پیشنهاد می‌کند.

3- PARP

4- NAD+

به نظر می‌آید برخی ویروسها بطور مستقیم به سلولهای β حمله کرده و آنها را تخریب می‌کنند، به عبارتی دیگر یک واکنش اتوایمنی را شروع می‌کنند.

مطالعات نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن عفونتهای اینترویروس در رحم یا در کودکی می‌تواند شروع کننده تخریب سلول β و در نتیجه ایجاد کننده دیابت I باشد. سایر عفونتهای ویروسی مانند سرخجه و آبله مرغان، اهمیت ارتباطی ندارند. اما در یک مطالعه در ونزوئلا که توسط Mijac و همکارانش انجام شـــد، یک عفونت اوریونی با شیوع بیماری دیابت را در ٤٢/٥٪ از دیابتی‌های IDDM و شیوع ١٢/٥٪ را در نمونه‌های کنترل گزارش کرده‌اند (١٦).

در ضمن، اثر واکسن‌های رایج به صورت رسوب یا فاکتورهای پیشگیری‌کننده در دیابت، بوسیله تعدادی پژوهشگران ذکر شده است، بنظر می‌رسد مطالعه بیشتر در این زمینه ضروری است.

مارکرهای مرتبط با شیوع دیابت عبارتند از: آنتی‌بادیهایی بر ضد سلولهای جزائر لانگرهانس[1] ، آنتی‌بادیهایی بر علیه گلوتامیک اسیددکربوکسیلاز[2] و آنتی‌بادیهایـــی بر ضـــد آنتـی‌ژن K ٣٧/٤٠ (از آنتی‌ژنهایی که بر روی سلول β قرار دارند). مطالعات نشان می‌دهد که قبل از شروع بالینی دیابت، پیشرفت بیماری در افرادی که آنتی‌بادیها در آنها مثبت است اجتناب ناپذیر است، بطوریکه پروسه اتوایمیون بر ضد سلولهای β ایجاد می‌شود که نهایتاً سبب آسیب‌پذیری خواهد شد (١٦).

١ـ١ـ٥ محافظت کننده‌های سلول β

نیکوتین آمید (نیاسین آمید) فرمی از ویتامین B ٣ است که قابلیت محافظت از سلول β و جلوگیری از مکانیسم دیابت تیپ I را دارد.

آنالوگ ویتامین D_3 : [1-α-25(OH) 2 - 20- epi - 220xa - 24 - 26: -27 tri somo - VD]

در دُز پایین از هیپرکلیسمی و دمینرالیزاسیون (غیرمعدنی شدن) استخوان و ایجاد دیابت در موش جلوگیری می‌کند، که مکانیسم فعالیت آن بهبود فعالیت سلولهای سرکوبگر است (١٦).

1- ICA
2- GAD

۱ـ۱ـ۶ ژنتیک دیابت تیپ *I*

تمایل ابتلاء به **IDDM** ارثی است، تفاوتهای قابل توجهی در رابطه به خطر ابتلاء به این بیماری بر مبنای ارتباط فامیلی کشف شده است. همانطور که گفتیم ژن اصلی مرتبط با تمایل ابتلاء به **IDDM** ، در کمپلکس سازگار بافتی[1] است که بر روی کروموزوم ۶ در محلی مرتبط با ژنهای آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (**HLA**) قرار دارد. **HLA** دارای ۲ گروه (**class**) می‌باشد: **HLAI** ،**HLAII**

HLA I : پروتئین‌های دیمری‌اند که از یک زنجیره پروتئین آلفای فراغشایی (که از عرض غشاء عبور می‌کند) و میکروگلوبولین $\beta 2$ که در سطح همهٔ سلولهای هسته‌دار و پلاکت‌ها قرار دارد، ساخته شده است. عمل آنها شناساندن پپتیدهای آنتی‌ژن به **CD8** (لنفوسیت سیتوتوکسیک یا سرکوبگر) از لنفوسیت‌های **T** است. **MHC** همچنین سه کلاس ملکولی **HLAII** راکد می‌کند [**DR-DQ-DP**] .

HLA II : پروتئین‌های دیمری‌اند و از زنجیره α وβ تشکیل شده است. این پروتئین‌ها به صورت ساختمانی به (سلولهای دندریتیک و لنفوسیت) و به صورت القایی به (ماکروفاژ و سلولهای آندوتلیال) روی سطح سلول عرضه کننده آنتی‌ژن تحویل داده می‌شوند. نقش **HLAII** شناساندن پپتیدهای آنتی‌ژن به لنفوسیت کمک‌کننده (**CD 4**) می‌باشد(۱۷).

واکنش بین سلول حاوی **HLA** و ارتباطش با پپتید آنتی‌ژن و لنفوسیت **T** ، حاوی یک رسپتور با قابلیت تشخیص کمپلکس پپتید ـ **HLA** که موجب فعالیت و تکثیر لنفوسیت **T** می‌شود، پایه و اساس تقریباً همهٔ پاسخ‌های ایمنی را تشکیل می‌دهد. یک ژنوتیپ **HLA** آزمایش شده، می‌تواند بر قابلیت توانایی و شدت پاسخگویی فرد (مرد یا زن) به یک آنتی‌ژن تاثیر بگذارد. ژنهایی این آنتی‌ژنهای ملکولی شناسایی شده را که اغلب با آسیب‌پذیری بیماریهای خود ایمنی ارتباط دارد راکد می‌کنند (۱۷).

آسیب‌پذیری یا مقاومت به **IDDM** با ژنوتیپ **HLA-DR** و **DQ** ارتباط دارد.

۹۵٪ بیماران **IDDM** لااقل دارای یکی از ژنوتیپ‌های **HLA-DR (DR3-DR4)** می‌باشند. ژنوتیپ حاوی **D-HLADR** ۱ و **DR** ۸ یا **DR** ۱۶ از ابتلاء به **IDDM** جلوگیری می‌کند. در ضمن ارتباط قوی‌تری بین **HLADQ** و تمایل یا مقاومت به **IDDM** نیز وجود دارد (۱۷).

بهرحال ۲ فرضیه اصلی برای اینکه چطور ژنهای **DQ** یا **HLA-DR** سبب تمایل ابتلاء به **IDDM** می‌شوند وجود دارد:

1- MHC