

## اثرات توارث در دیابت

دکتر محمدعلی مولوی \*

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۶، صفحه ۵۱۵، ۱۳۴۹

بنظر پرفسور لاجی دیابت، در اثر يك ژن بارز با نفوذ ناقص بوجود می آید و نوع شدید آن را در افراد هموزیگوت مشاهده میکنیم. هم چنین برخی عوامل دیگر مانند تغذیه، ضربه های روانی، عفونت، بارداری، چاقی، اختلال غدد داخلی، خستگی و غیره نقش بسزائی در دگرگونی مرض افرادیکه آمادگی ارثی دارند، ایفا میکند، بویژه اثرات عوامل روانی در تشدید مرض جالب توجه است.

ترشح آدرنالین وهرمنهای دیگر سوررنال (هرمنهای قندی) که در بالا بردن قند خون موثرند، ممکن است در افرادیکه زمینهی ارثی دارند در بروز و شدت مرض قند دخیل باشند. امکان دارد که تراوش های سوررنال و هیپوفیز در مقاومت بیماران نسبت به انسولین هم مؤثر باشد.

بارداری عامل مهم دیگری است که مرض مخفی را آشکار میکند. در هر مادریکه نوزاد سنگین وزن بدنیا آورد باید به مرض قند مشکوک شد و امتحانات لازم را بعمل آورد.

امروزه امکانات بیشتر بارداری در زنان دیابتی و تدای مناسب بیماران، سبب شده است که ژن دیابت در جماعات روبه افزایش گذارد.

اگر پدر و مادر هر دو مبتلا به دیابت باشند امکان مبتلی شدن فرزندان آنها خیلی زیاد است (کودکان هموزیگوت).

بندرت ممکن است عفونتهای ویروسی و میکربی لوزالمعده سبب ایجاد دیابت بشود (دیابت اکتسابی).

در گزارش جوسلین (Joslin) در میان ۳۰۹۴ تن دیابتی، ۳۷ درصد آنان سنگین وزن تر از عادی بوده و تنها ۳/۷ درصد دیابتی ها دارای وزنی کمتر از طبیعی بوده اند؛ بنابراین اثر چاقی در دیابت

مدهاست که نقش ارث در بیماری قند شناخته شده است یعنی پزشکان میدانند که در ایجاد دیابت يك یا چند ژن بیماریز ادخاله دارد ولی هنوز طرز انتقال و چگونگی کامل اثر ژنها در این مرض روشن نگشته است

ظاهراً بنظر میرسد که ژن بیماریزا سبب تباهی یا دگرگونی سلولهای بتای لوزالمعده (یاخته های مولد انسولین) گردیده قند خون را بالا میبرد. باید بخاطر داشت که از تغییرات اندامهائی که در تنظیم قند دخالت دارند از موقع تشکیل رویان تا بروز بیماری قند، اطلاعی در دست نیست.

از سوی دیگر عوارض عروقی و عصبی و کلیوی که در جریان بیماری قند دیده میشود ارتباط مستقیمی با شدت مرض قند یا ناقص و کامل بودن آن ندارد. یعنی در بسیاری از بیماران، عوارض عصبی و عروقی بفاصله کوتاهی بعد از بیماری قند ظاهر شده سرعت پیشرفت می کنند، در حالیکه در گروه دیگر، با وجود تدای ناقص و بی مبالائی، این حوادث ناچیز اند. در برخی از بیماران عوارض کلیوی حتی در غیاب علائم واضح مرض مشاهده میشود. شاید عوارض مرض و تغییرات آن بجای آنکه علت و معلول یکدیگر باشند هر يك نشانهی مستقلی از يك بیماری کلی ارثی بحساب آیند. با وجود اختلاف بالینی زیاد بین نوع زودرس (کودکان و جوانان) و دیررس دیابت (کهنسالان)، ممکن است در آن افرادیکه بنوع دیررس مرض مبتلی هستند آثار دیابت زودرس پدیدار شود و برعکس. از آنجائیکه امکان دارد که هر نوع بیماری در يك خاندان دیده شود، بنابراین میتوان گفت که دیابت پدیدهای واحدی است که در افراد مختلف بشدهای متفاوت بروز میکند و این همان است که در متعدد بودن اثر يك ژن (پلیوتروپسم) دیده میشود.

\* مرکز پزشکی پهلوی - دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.



برضد خود ایجاد کند . دکتر مولونی در دامها با تزریق سرم ضد انسولین تجربیات زیادی انجام داده است. بعلاوه دانشمندان دیگر هم نشان داده اند که برخی از افرادی که تحت درمان انسولین بوده اند آنتی کری برضد انسولین مصرف شده ساخته اند . بنابراین بعید نیست که انسولین بدست آمده از لوزالمعده یک شخص، آنتی کری در همان شخص فراهم سازد. بهرحال مسلم شده است که یک نوع دیابت اتوایمون وجود دارد که در اثر فراهم شدن عامل ضد انسولین بوجود می آید .

ثابت شده است که در بدن (خون) تمام بیمارانی که مدتها با انسولین مداوا میشوند پادتنهای ضد انسولین با انسولین بند بوجود می آید. بسته شدن این پادتنها به انسولین، مولکولهای درشتی ایجاد میکنند که قادر به عبور کردن از جدار یاختهها نیست . ممکن است پادتنهای خنثی کننده انسولین یا جلو گیری کننده از اثر انسولین بوجود آید . برخی تصور میکنند که خراب شدن زود و غیرعادی انسولین مرض قند را تولید میکند. ممکن است یک عیب ژنتیکی فعالیت انسولیناز را افزوده یا موجب تشدید ترانس ئیدروژناز انسولین بشود (انسولیناز در شرایط طبیعی بوسیله عامل بافتی مهار کننده که انسولیناز نام دارد تخفیف پیدا میکند). شاید خراب شدن بیش از حد انسولین با عوامل دفاعی بدن در برابر تولید زیاد انسولین دخیل باشد .

در هر حال فعلا چگونگی اثرات و عوامل ژنتیکی در دیابت مشخص نیست، شاید در آتیه بتوان پرده از این راز برداشت .

عیوب ارثی، مختل کننده واکنشهای مربوط به انسولین - چون اکثر بافتها از جمله بافت ماهیچه ای و چربی برای گرفتن گلوکز و ورود آن بداخل یاختهها محتاج به انسولین میباشد میتوان حدس زد که جریان نقل و انتقال انسولین سبب بروز دیابت میشود .

کیفیت داخل شدن قند از خلال پرده های یاخته ای بسیار پیچیده است و امکانات فراوانی برای اختلالات ژنتیکی مهیا میسازد . اگرچه اخیراً متوجه شده اند که آسیدهای آمینه میتوانند بدون حضور انسولین بداخل یاختهها وارد بشوند، اما انسولین برای ترکیب این آسیدهای آمینه باهم و ایجاد پروتئین ضروری است. اینجا هم موقعیت مناسب دیگری برای ایجاد و تظاهر اختلالات ژنتیک وجود دارد، ولی موقعی میتوان برای این مطلب ارزش قائل شد که بتوانیم تنها با متوقف کردن اختصاصی یک عمل انسولین، در حالیکه سایر اعمال آن طبیعی بماند ، بدان پی ببریم . با توجه به این تحقیق شاید بتوان وجود هر گونه وقفه ای را در اعمال متعدد انسولین (تجریک گلو کو کیناز، جلو گیری از فعالیت گلو کز-

افرادی که حامل ژن دیابت میباشد کمتر از شیوع آن در یک جماعت معمولی است . ولی عوارض مغزی، خونروی مخ، انفارکتوس قلب و سنگ کیسه صفرا در دیابتیها فراوان تر است .

طرز اثر ژن دیابت : عیب ژنتیکی ممکن است در یاخته های بتای لوزالمعده مؤثر واقع شود و ساخته شدن انسولین را آشفته سازد. عده ای تصور می کنند که ژن مولد دیابت در روی آسیدهای آمینه سازنده انسولین دخالت میکند ولی بطور تجربی تاکنون نتوانسته اند با حذف چند آسید آمینه از رژیم غذایی میزان انسولین لوزالمعده را کاهش بدهند، شاید در آتیه از آزمایشهای دقیق بتوان به نتیجه ای رسید . ساخته شدن انسولین سنگین یا خام (ناقص) که اثر مناسب و فیزیولوژیائی ندارد از فرضیه های دیگر مؤثر بودن اثر ژن است. امکان دارد که ژن مولد دیابت سبب کمبود یک یا چند آنزیم یا کمبود آنزئی لازم جهت ترکیب و ساخته شدن انسولین باشد . ممکن است ژن مسئول در رسیدن دکستروز به سیتوپلاسم یاخته های بتای لوزالمعده، که ترکیب یا ساخته شدن انسولین را تنظیم میکند، تأثیر کند .

برای جواب دادن بدین احتمالات لازم است بدانیم که تا چه حد غلظت دکستروز سبب اختلال در پرده یاخته و عناصر سلولی بتای لوزالمعده میگردد .

بتازگی تحقیقات لاسی (Lacy) و همکارانش میرساند که ساختمان گلزی یاخته های بتا محلی است که در آنجادهائی (گرانولها) بوجود می آید که یا از خود آنها انسولین ساخته میشود یا اینکه پس از آزاد شدن دانهها در جریان خون انسولین تولید میگردد. هنوز دلیل قانع کننده ای وجود ندارد که کمبود انسولین خون محرک تولید تراوش انسولین باشد (غیر از آنچه که در افزونی قند خون دیده میشود).

امکان دارد که محرک دیگری، غیر از بالا بودن غلظت قند در خونیکه جزایر لوزالمعده را احاطه میکند، در حال عادی در تولید انسولین اثر داشته باشد . ولی هنوز نمیتوان مقدار انسولین را در داخل سلولهای بتا اندازه گیری کرد تا بتوان بسوالات بالا جواب گفت. اثر ژنها یا ژن مولد دیابت ممکن است در پرده های بتا باشد که انسولین از آنها به نزدیکترین موئینه میرسد. بررسی های «لاسی» و دیگران نشان میدهد که ممکن است قریب ۱۵ حصار یا مانع داخل سلولی از نظر ژنتیکی دچار اختلال گردد .

امکان دارد که سبب ژنتیکی موجب کاهش تراوش انسولین گردیده یا در اثر آن انسولین غیر فعال حاصل شود. امکان دارد که انسولین طبیعی توسط روندهای غیر عادی تغییر یافته و پادتن (آنتیکور)

غیر عادی با اسید نوکلئیک). همچنین احتمال دارد که بوجود آمدن همین پروتئین‌های غیر طبیعی موجب عوارض پئی و عروقی و غیره دیابت را فراهم بسازد.

بتأزگی مواد ضد دیابتی از هیپوفیز استخراج کرده اند که تجویز آنها سبب اصلاح سوخت و ساز مواد قندی می گردد، امکان دارد که عوامل ژنی در روی این مواد مؤثر باشند.

در افراد دیابتی يك آلبومین سر می پیدا کرده اند که به اسم سینالپومین معروفست، بنظر نمیرسد که خود سینالپومین عملی در ایجاد مرض داشته باشد. وجود سینالپومین را در افراد خانواده‌ها بررسی کردند و متوجه شده اند که بشکل ارث چیره (غالب) در میان افراد انتقال پیدامی کند. شجره نامه‌هایی از انتقال سینالپومین وجود دارد که از درج آن صرف نظر میشود.

آقای دکتر رهبر بتأزگی يك هموگلوبین غیر عادی به اسم HbA, C در خون کودکان دیابتی و خاندان آنها جسته اند که دارای هگزومین می باشد، نتیجه بدست آمده این هموگلوبین HbA, C میتواند برای شناساندن خاندانهای دیابتی کمک فراوانی بکند. تحقیقات وسیعتر در این باره ادامه دارد.

با قبول بعضی تغییرات پروتئینی وابسته به دیابت میتوان درک کرد که مثلاً افزونی مرگ داخل رحمی ممکن است معلول وجود ژنهای غیر عادی در جنین باشد و تغییرات ارثی و غیر طبیعی بودن پروتئین‌ها در روی آنها آنقدر شدید باشد که زندگی را غیر ممکن سازد. یکی از علل افزونی وزن نوزادان مادران دیابتی هم شاید در اثر اختلال پروتئین سازی باشد. و فوراً نورسیمهای کوچک در عروق دیابتی‌ها و فرزندان بظاهر سالم آنها شاید در نتیجه فعالیت غیر طبیعی ژنهایی است که مأمور ساختن عروق باشند. بهمین قرار چاقی که یکی از عوامل بوجود آورنده دیابت بحساب آید با احتمال زیاد خود یکی از علائم بیماری کلی ارثی است. شاید نقص ارثی، ساخته شدن پروتئین در افراد دیابتی بیش از موارد دیگر دخیل باشد. امکان دارد که اختلال ژنی پروتئین در عروق و پها تظاهرات زیادتری نشان دهد، بهمین جهت میتوان انتظار داشت که عارضه عروقی و عصبی بدون علائم واضح دیابت وجود داشته باشد.

بطور خلاصه در ایجاد مرض قند یادیا بت شیرین عوامل ارثی همراه با عوامل محیطی دخیل است، بعبارت دیگر دیابت يك بیماری ارثی- محیطی میباشد. از اثرات عوامل محیطی میتوان طرز تغذیه را نامبرد، چنانکه در جریان جنگ جهانی اخیر ملاحظه کرده اند که از تعداد بیماران دیابتی خیلی کاسته شد. احتمال دارد این کاهش مربوط به چیره بندی و کاستن مواد قندی و چربها باشد، از سوی

شش- فسفاتاز، اکسیداسیون مواد قندی، عمل اکسیداسیون هگزومینو فسفات و ازدیاد آسیدهای چرب) را افشاء نمود.

ممکن است که در مبتلایان به پرکاری غده درقی واقوامشان، دیابت فراوانتر از مردم عادی باشد. ثابت شده است که پرکاری غده درقی سبب تشدید دیابت و مقاومت بیماران نسبت بدرمان میشود و حساسیت بیماران دیابتی که مبتلی به کم کاری تیروئید می گردد نسبت به انسولین افزایش پیدا میکند.

همچنین عمل دیابت زای سوررنال و هیپوفیز با تجربیات متعدد (لوکنس ولنگ) به اثبات رسیده است و نیز وجود افزونی قندخون و پیدایش قند در پیشاب در بعضی موارد آکرومگالی و کوشینگ به اثبات رسیده است. هیپوفیز قدیمی سبب افزایش قند خون و ازدیاد مصرف گلوکز و سرانجام خسته شدن و از کار افتادن سلولهای بتا بعلت تحریک مداوم حاصل از افزونی قندخون گشته سرانجام منجر به دیابت دائمی میگردد. هرمن رشد از سایر مواد یا فراکسیونهای هرمن هیپوفیز قدیمی در وجود آوردن دیابت قویتر است. تصور میرود که زیاد شدن تراوش سوماتوتروفین در زنان باردار سبب متولد شدن کودکان سنگین وزن در چند ماه تا چند سال قبل از بروز دیابت در مادر است.

کرتیزون و کورتیکوتروفین هم در تشدید دیابت موش مؤثر است، ولی همانگونه که یاد شد عمل هرمن رشد در درجه اول اهمیت قرار دارد (از سلولهای آسید دوست ترا بیده میشود). امکان دارد يك عیب ژنتیکی که در افزونی فعالیت مولد بعضی آنزیمها در تولید هرمن رشد نقش دارد دخیل باشد.

آزمایشات و تحقیقات یونگ (Young) نشان داده است که افزایش هرمن رشد میتواند موجب توسعه و پیشرفت دیابت باشد. برخی از دیابتیان را ذکر کرده اند که هرمن رشد در سرم آنها بطور غیر عادی افزوده میگردد.

یونگ بسال ۱۹۳۷ با تزریق شیره ی هیپوفیز قدیمی بمدت ۴ هفته، در چندین سگ، توانست دیابت ایجاد کند، دیابت ایجاد شده در آنها کاملاً مائل دیابت انسانی بوده است. تجربه در دامها نشان میدهد که افزایش گذران هرمن رشد میتواند دیابت لوزالمعده ای در انسان تولید کند، حتی ممکن است مقدار هرمن رشد بطور دائم در سرم بالا بماند و عملی در ایجاد عوارض داشته باشد (بایا بدون آکرومگالی). مطلب یاد شده در باره هیپوفیز میتواند در باره غده درقی، سوررنال (سطحی و مرکزی) و یاخته های آلفای لوزالمعده هم صادق باشد. ممکن است اختلالات متابولیکی مستقل از اثر هورمنها در ایجاد یا تولید دیابت مؤثر باشد. سرانجام امکان دارد بوجود آمدن يك پروتئین غیر طبیعی در دیابت دخیل باشد (ارتباط ژنی

گرافیه‌های الکترونی دیده‌اند که قطرات کوچک چربی به‌میتو- کندربهای درشت سلولی چسبیده‌اند، با استعمال گلوکز درمقاطع کبدسال، و هامستر دیابتی مشاهده شده‌است که کبددام بیمار گلوکز را به  $CO_2$  تبدیل میکند ولی این تبدیل ۳۰ درصد کمتر از دام عادی است، بعلاوه گلوکز کمتر به گلیکوژن بدل میشود (۹۰ درصد). همچنین میزان تولید اسید چربی از گلوکز ۱۵ درصد تقلیل پیدا میکند، این نشانه‌ها با دیابت انسان تطبیق میکنند. در الکترو فورز کاغذی سرم هامستر دیابتی پروتئین‌های زیاده‌تری ملاحظه میشود.

استرس و عوامل محیطی در بروز یا شدت دیابت دام مؤثر است (تظیر دیابت انسان) امتحان استرس، در یک دسته از هامسترها که از برادران و خواهران بعد از ۱۴ سال جفت‌دادن حاصل میشوند انجام می‌گردد. معمولاً قبل از خارج کردن و دورانداختن والدین سعی میکنند لااقل دو بچه از آنها بدست آورند چون نگهداری حیوانات نرژاند دشوار است، بسیاری از آنها را پس از ۱۵۰ روز زندگی از قفس بیرون می‌آورند، بنابراین گروه بدست آمده از این آمیزش خویشاوندی (برادر و خواهر) شبیه گروه ابتدائی است. یکی از خواص عمده‌ی هامسترها این است که حیوانات ماده سهولت جفت‌گیری میکنند. هامسترها برخلاف سایر انواع موشها در طبیعت بطور منزوی زیست میکنند. هر دامی بعد از اینکه از شیر گرفته شد لانه مجزائی برای خود ساخته در آن بالغ میشود. ولی در آزمایشگاه بسبب اقتصادی می‌باید چندین دام را در یک قفس نگهداری کنند تا بالغ شوند سپس آنها را از یکدیگر جدا می‌سازند. گاهی در حیوانات یاد شده بسبب استرس حاصله از زندگی اجتماعی قند در ادرارشان پیدا میشود، در اکثریت موارد چنین دامهایی که زمینه دیابتی دارند گاه آزار و استرس توسط موشهای ماده حاصل میشود، وقتی هامستر ماده در حال فحل (استروس) بطرف نر برود و اگر دام نر ابراز علاقه نکند حیوان ماده خیلی عصبانی میشود و دم و پوست و بیضه حیوان نر را بشدت گاز می‌گیرد و محدودیت فضای قفس مانع فرار هامستر نر میشود، در هر حال حیوان نر دچار اضطراب شدید میگردد اگر این بی‌اعتنائی نرها ادامه پیدا کند هامسترهای ماده دیگر جفت‌گیری نمی‌کنند.

هامسترهای نر هم حتی از دامهای ماده بسیار رتوف و مهربان و بی‌خطرمی‌ترسند.

هر گاه جدا کردن دامها از هم بتعویق افتد در بعضی دامها گلیکوزوری پیدا شده بعداً دچار دیابت میگردد.

از این حیوانات برای تهیه‌ی دامهای دیابتی در نسلهای بعد استفاده میشود.

دیگر در تحت شرایط محیطی یکسان شیوع دیابت در اقوام دیابتی زیادتر از جمعیت عادی یک کشور است. دو برادر دوقلوی حقیقی را ذکر کرده‌اند که یکی صاحب کافه بود و دیگری زارع، آثار بیماری قند در صاحب کافه که در اکل و شرب یا تغذیه افراط میکرد بزودی ظاهر شد، در حالیکه در برادر زارع که از نظر تغذیه قانع و ضمناً مشغول بکارهای عضلانی بوده از غوغای شهر هم آسوده خاطر بود آشاری از مرض قند ملاحظه نگردید، ولی آزمایش تحریکی قند در وی نیز مثبت بود و نشان میداد زمینه دیابتی در وی نیز وجود دارد.

بعلاوه چنانکه یاد شد ضربه‌های روانی هیجانی بیماریهای عفونی و غیره نیز در بروز و شدت مرض قند دخالت دارد، با وجود مسائل یاد شده هنوز جواب سئوالات زیر را نمیتوان داد:

۱- وجود ناهنجاری ژنتیکی ابتدائی در چه محل و در چه ماده است؟

۲- آیا در دیابت آدمی محل آسیب ابتدائی از یک فرد نسبت به فرد دیگر فرق دارد؟

۳- آیا کوششهای فراوان پیرامون عوامل بیوشیمیائی ژنتیکی روزی قادر خواهد بود که اثرات ژن یا ژنهای غیر طبیعی را خنثی یابی اثر سازد؟

درک مطلب مهم در توارث دیابت این است که ازدواج دو خانوادۀ دیابتی با هم، دور از احتیاط میباشد؛ همچنین ازدواج با فرزندان پدر و مادر دیابتی نیز قابل سفارش نمیشود. در صورت امکان بهتر است افراد خاندان مبتلی بمرض قند با خانوادۀهای غیر دیابتی خویشاوندی نمایند.

#### دیابت خود بخود در هامستر چینی

هامستر مدتهاست که برای تجریبات و بررسی دیابت مورد استفاده قرار گرفته است، در جفت‌گیری بین برادر خواهر این حیوان دو موش سیون عمده مشاهده شده است یکی شکنندگی مو که فقط در دامهای ماده دیده میشود، دیگری دیابت شیرین (فراوانی پیشاب، افزونی ادرار و بوی ویژه ادرار و غیره). وقتی جفت‌گیری بین خودی (برادر خواهر فرزندان والدین) به نسل ۴-۷ میرسد تعداد دامهای مبتلی بمرض قند خیلی زیادتر میشود. نتایج حاصل شبیه دیابت بالینی انسان است. بررسی اثر انسولین آسیب‌شناسی و غیره نظیر دیابت آدمی است، اختلالات دندان و رتینوپاتی دیابت هامستر هم جالب توجه است. تصلب سرخرگها در اثر اختلال کلسترل و رسوب آن در سرخرگها می‌باشد (رسوب چربی در حیوان دیابتی بیشتر از بافت سرخرگهای دامهای شاهد است). لیپوپروتئین‌ها هم در حیوانات دیابتی بیش از معمول جذب میشوند در میکرو-

هامستر آمریکائی برخلاف هامستر چینی اهلی است و دو جنس به آرامی پهلوی هم زندگی میکنند. در هر حال هم خانه کردن دامهائی که در طبیعت بطور منزوی زندگی میکنند حیوان را تحت استرس قرار میدهد، بطوریکه بعد از جدا کردن دامها از یکدیگر گلیکوزوری بر طرف میشود.

گاه در تجربیات یاد شده عدده زیادی از دامها قبل از گرفته شدن از شیر مبتلی به دیابت شدید میشوند و بدون اثر کردن تداوی فوت میکنند و در نتیجه آن ژنهای زیادی مربوط بیماری دیابت خاموش میشود (از بین میرود). بنابراین شکل دیابتی دوران کودکی (نوع ژنونیل) در این حیوان نادر است.

بی نظمی دایره های فحل هامسترهای ماده بالغ و تحریک ناپذیری هامسترهای نر دیابتی یکی دیگر از کاهش ژن بیماری بشمار میرود. در سویه های مختلف هامستر پیدایش دیابت فرق میکند، در برخی در نسل چهارم (از ازدواج خواهر و برادر) دیابت ظاهر شده و در برخی در نسل ۸، چگونگی موتاسیون مرض در دام معین و مشخص نیست و نمیتوان ضریب هموزیگوت بودن را مشخص کرد.

**روش ارث :** در ابتدا دو نوع وراثت را در هامستر درست میدانستند:

یکی ارث مغلوب دیگری غالب نامنظم برای افتراق و شناسائی این دو نوع فرضیه از جفت دادن حیوانات بدون قرابت خانوادگی بقرار زیر استفاده میکردند:

- ۱- جفت گیری یک حیوان سالم بایک حیوان دیابتی.
  - ۲- جفت دادن دو حیوان دیابتی بایکدیگر.
  - ۳- جفت دادن دو دام دیابتی که دارای پدر بزرگ و مادر بزرگ دیابتی بودند.
- نظر باینکه پدر و مادر در تجربیات بالا قرابتی ندارند بجهه های حاصل از ازدواج ۳ و ۲ می باید دارای موتاسیون پس رو (مغلوب) بحالت هموزیگوت باشند، در تحت این شرایط ضریب ازدواج خودی یا درجه کلی هموزیگوت بودن ژنتیکی بعلمت دورگه شدن اطفال بحد کمتری سقوط میکند.

اگر در طی جفت گیریهای بالا موتاسیون چیره ناقص (غالب ناقص) موجود باشد مقایسه ازدواج ۱ و ۲ و ۳ اطلاعاتی در مورد افتراق درجهی بروز هموزیگوت شدن در اختیار ما قرار میدهد.

یک بار از نوع ۲ و ۳ در نسل اول ( $F_1$ )، ۳۹۰ هامستر بوجود می آید برخلاف انتظار از این گروه تنها ۳ هامستر دچار دیابت و بقیه دامها سالم بودند در طی ادامه ازدواج خودی در خانواده های والدین این موشها دیابت فراوانی پیدا میکند و حال آنکه جفت گیری بین افسراد سلسله های فرعی دورگه تا قبل از نسل چهارم

منجر به پیدایش عدده قلیلی حیوان دیابتی میشود.

از نسل چهارم ( $F_4$ ) به بعد شیوع دیابت بسرعت افزونی میگيرد بعبارت دیگر نتیجه قلیلی که در خانواده هریک از والدین بدست آمده بود یکبار دیگر ملاحظه میشود، بنا بر این امکان موتاسیون چیره ناقص مردود میگردد.

معلوم نیست چه مکانیسمی از بروز علائم بیماری در طی نسلهای  $F_1, F_2, F_3$  مانع میشود.

توجه این انحراف از قوانین مندلی تنها بر اساس وجود ژنهای تغییر دهنده امکان پذیر است. این ژنها قبل از این که باعث فعالیت های ژنهای دیابت گردند خود باید بدرجه ای از خلوص یا هموزیگوت بودن برسند.

**چند مثال از طرح وراثت :** تنها سه نمونه ذکر میشود:

۱- دسته فرعی از خانواده هامستر که در مراحل ابتدائی جفت گیری خود دارای علائم دیابت شده اند.

۲- دسته فرعی از خانواده های JBY قبل از تولید نشانه ها ۱۵ نسل از ازدواج خودی ابتدائی گذشت.

۳- یک گروه فرعی دو رنگه که مشخص آن چاقی بود. در خانواده های JBY بعد از ۴ نسل تعداد حیوانات بیمار زیاد شدند و بعد از چند نسل دیگر گروه های فرعی کاملاً طبیعی بودند اختلاف فعلی این خانواده و سایر خاندها بعد از ۱۸ نسل ازدواج خودی بدون علامت بودند.

از ۱۳ بجهه های حاصل از ازدواج بین دامهای سالم نسل چهارم دچار دیابت شدند. اگر این سندرم در نتیجهی یک ژن موتاسیونی مغلوب باشد بجهه های نسل چهارم باید هتروزیگوت باشند. در نتیجه در نسل پنجم تعداد هموزیگوتها بیشتر خواهد شد (۸۵ درصد دیابتی برخلاف رقم منظره ۳۳ درصد). افزایش شیوع بیماری در نسل ششم (۸۷ درصد تجربه و رقم منظره ۵۰ درصد) با فرضیه وجود ژن مغلوب یکی از والدین وفق نمیدهد. همینطور فقط ۸۰ درصد نسل هفتم ( $F_7$ ) حاصل از ازدواج والدین دیابتی بجای ۱۰۰ درصد (رقم انتظار) دچار دیابت شدند.

بعد از مقایسه خواهر و برادران دیابتی، این نظریه پیش آمد که ممکنست کاهش قدرت نفوذ دخالت داشته باشد، مثلاً حتی اگر دو والدین دیابتی باشند بازم شیوع دیابت تفاوت خواهد داشت. بجهه اول دچار به دولاب میشود و حال آنکه فقط دو حیوان از ۴ دام دچار دیابت میشوند (یعنی ۵۰٪). نظیر این کیفیت در گروه فرعی بین حیوانات از جفت گیریها دیگر مشاهده میشود یعنی ۵ تا از ۶ بجهه از این جفت گیری دچار دیابت باشند. برعکس در جفت گیری دیگر برخلاف انتظار ما مبنی بر وجود یک ژن واحد تعداد

چاقی را بایکدیگر مربوط نمایند زیرا اغلب حیوانات دیابتی مورد  
تجربه از نظر وزن و اندازه طبیعی بودند.  
چون در نسلهای ۲ و ۳ نیز ۱ یا ۲ حیوان دیابتی پیدا شد اهمیت  
این خانواده خیلی افزایش یافت. در شکم اول نسل دوم فقط یک  
هاستر ماده دیابتی وجود داشت. در اینجا یکبار دیگر مشاهده میشود  
که در شکم دوم شیوع دیابت و یا قدرت نفوذ آن کم میشود. در  
دو خانواده از یک حیوان نر استفاده میشود بنام P و O در جفت  
گیری اخیر حیوان ماده گلیکوزوری ناچیزی داشت.  
۲ تا از ۱۳ بچه دو شکم حاصله از جفت گیری «O» دچار دیابت  
شدند، ۷ بچه از ازدواج «P» کاملاً طبیعی بودند. نظر باینکه تعداد  
حیوانات مبتلا افزایش مییابد اینکار را باید ادامه دهند منتهی در  
انتخاب جفتها باید دقت نمود. برای سهولت انجام این عمل  
خواهر و برادرانی را که تمایل به بلوغ سریع داشتند با هم جفت  
میکنند در نسل پنجم از ازدواج «O» رویهم ۱۳ حیوان بدست  
میآید ولی پیدایش حیوانات دیابتی و حیوانات مبتلی به گلیکوزوری  
تراس خیلی بیش از حد منتظره از جفت گیری حیوانات هتروزیگوت  
بود. در این مرحله از جفت گیری خودیست که بروز دیابت از  
حدود منتظره مینی بوجود یک مکانیسم وراثتی ساده تجاوز  
مینماید. ادامه جفت گیری از نسل پنجم نشان میدهد که این  
خانواده فر به خواص فرعی دیگری نیز برای تولید دیابت دارد و  
حال آنکه سایر خانوادههای قبلی که از نظر جسمانی سالم بودند  
فاقد این خواص میبودند.  
بطور خلاصه: از بررسی شجره نامه، دو قلوها و آمار بیماری در  
خانوادهها و جماعات عمومی چنین برمی آید اثر ارث در دیابت  
ختمی است، منتهی تحقیقات دیگر نشان میدهد که عوامل محیطی  
نیز در ایجاد آن دخیل هستند چگونگی نقش ارث در دیابت دقیقاً  
مشخص نشده است شاید بررسی سینالپومین و هموگلوبین A.C در  
خاندانها از این بابت جالب باشد. در همه احوال آمیزش و ازدواج  
خاندانهای دیابتی با هم غدغن می باشد.

دیابتی ها کم بود (۲۸٪) بجای مقدار منتظره ۱۰۰٪، در گروه  
فرعی اخیر ۲۰ تا از ۳۲ موش دیابتی (۶۲٪) ماده بودند.  
در خانواده BVY، دیابت در نسل ۸ مشاهده میشود. در جمعیت  
۸۴۷ نفری ۳۶، دیابتی (۳/۸٪) کشف میشود. از ۹۰ حیوان  
۸ تا نر ۲۴ تا ماده دچار دیابت میشوند.  
تقریباً ۱۰٪ بچههای هر شکم یک یا چند دیابتی وجود داشت.  
توزیع دیابت بقرارد زیر بود:  
در بچههای دو شکم هر کدام ۳ دیابتی، ۷ شکم هر کدام ۲ دیابتی و  
۱۳ شکم فقط یک دیابتی در هر کدام دیده شد.  
در یک خانواده بعد از ۱۵ سال دیابت ظاهر شد. یکبار دیگر باید  
تکرار کرد که هیچ وسیله ای در دست نیست که بتوان بکمک آن از  
نظر مورفولوژیائی قبلاً معلوم کرد که یک حیوان معین از نظر ژنهای  
دیابت طبیعی، هوموزیگوت یا هتروزیگوت است. یک موش نر  
دیابتی شکم اول را با دو موش ماده (خواهر) جفت میکنند یکی از  
این موشها را بعداً با موش نر سالم دیگری جفت مینمایند. در نسل  
شانزدهم ۲ موش ماده در شکم اول از ۴ بچه دچار علائم دیابت  
میشوند و حال آنکه دو بچه دومی سالم میمانند. بعد از آن جفت  
گیری منجر بتولید خانواده بدون علامت مرض میگردد.  
جز در مورد بچههای حاصله از جفت گیری برخی خانوادهها، در  
کلیه موارد دیگر شیوع دیابت در بچههای شکمهای اول بیشتر بود.  
این موضوع اهمیت علمی دارد بطور کلی برای ادامه جفت گیری  
خودی موش معمولی و هاستر چینی، یک بچه دوم مورد نیاز است.  
هاستر چینی سهولت دستخوش دیابت میگردد.  
در صورت افزایش شیوع دیابت، قابلیت تولید مثل در بچههای شکم  
اول شدیداً کم میشود و حال آنکه در بچههای سری دوم بعلت کمی  
تعداد حیوانات علامت دار، شرایط مساعدتر است.  
خانواده فر به (M) - این خانواده بسیار اهمیت دارد (مشتق از  
۸۰ جفت گیری دو رگه) یکی از عللی که در این گروه تعداد موارد  
جفت گیری دو رگه را زیاد کرده اند این بوده که دیابت و

## REFERENCES:

- 1- Encyclopédie Médico-chirurgicale Nutrition 1968.
- 2- Encyclopædia Britanica 1968.
- 3- Instantanés Médicaux No 6 et 8, 1970.
- 4- Précis de Génétique Humaine M. Lamy 1952.
- 5- Principe de génétique Humaine Turain 1958.
- 6- Steinberg Arthur advanced in Hum. Genetics 1968.
- 7- Diabètes; Ciba Fondation 1964.
- 8- Endocrin and genetics Lytt and Gardner 1969.
- 9- Harris Hum. Biochemical Genetics 1969.
- 10- R. Praticien Tom XX No 31 Decem. 1970.
- 11- J.M. Robert Elements de Génétique Médicale 1968.

- ۱- دکتر رهبر سخنرانی در دومین کنگره ژنتیک ایران ۲۶-۲۸ شهریور ۱۳۴۹
- ۲- دکتر مولوی محمد علی راهنمای بیماران دیابتی ۱۳۴۴
- ۳- دکتر اسمعیل بیگی حسن دیابت ۱۳۴۷ قسمت اول جلد اول و دوم
- ۴- دکتر مولوی محمد علی اصول بیماریهای ارثی انسانی ۱۳۴۹
- ۵- دکتر محمد علی مولوی مسائل گوناگون پزشکی جلد ششم ۱۳۴۷