

وراثت‌پذیری دیابت نوع دو در خانواده‌های تهرانی: مطالعه ژنتیک کار دیومتابولیک تهران

مهدی اکبرزاده^۱ (Ph.D)، دانیال حبیبی^۱ (Ph.D student)، نادیا علی‌پور^۱ (Ph.D student)، پریسا ریاحی^۱ (M.Sc)، عذرا رمضان‌خانی^۲ (Ph.D)، فریدون عزیزی^۳ (M.D, Ph.D)، مریم‌السادات دانشپور^{۱*} (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پیشگیری از اختلالات متابولیک، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۷

daneshpour@sbm.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۲۲۵۰۰

چکیده

هدف: دیابت نوع دو یک بیماری پیچیده و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد می‌باشد که میزان تجمع خانوادگی و وراثت‌پذیری آن در کشور ایران نامعلوم است. هدف این مطالعه، وراثت‌پذیری دیابت نوع دو در خانواده‌های تهرانی (مطالعه ژنتیک کار دیومتابولیک تهران) بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر شامل ۱۶۹۱ فرد دیابتی و ۱۲۰۵۰ فرد غیردیابتی از شرکت‌کنندگان بالای ۲۰ سال در مطالعه ژنتیک کار دیومتابولیک تهران (Tehran Cardiometabolic Genetic Study, TCGS) می‌باشند. در این مطالعه تجمع خانوادگی، وراثت‌پذیری مبتنی بر خانواده، و تحلیل تفکیکی با استفاده از ابزارهای S.A.G.E، gap و BGLR محاسبه شد.

یافته‌ها: از ۱۳۷۴۱ فرد مورد مطالعه، ۴۵ درصد زن و ۵۵ درصد مرد در ۲۵۹۴ خانواده مجزا بودند. نتایج هم‌بستگی درون-خانوادگی نشان داد که هم‌بستگی بالاتری در میان خواهر-برادرها ($ICC_{sister-sister}=0/14$)، $ICC_{brother-brother}=0/16$ ، $ICC_{brother-sister}=0/26$ نسبت به مادر-فرزندی ($ICC_{mother-offspring}=0/13$) و پس از آن پدر-پسری ($ICC_{father-son}=0/15$) وجود داشت. هم‌چنین، نتایج رگرسیون لجستیک نشان داد که شانس ابتلا (OR) به بیماری دیابت در افرادی که حداقل یکی از والدین آن‌ها مبتلا به دیابت بود، بیش‌تر بود ($OR=4/16$). میزان وراثت‌پذیری حدود ۶۵ درصد ($SE=0/034$) محاسبه شد. بر اساس نتیجه تحلیل تفکیکی، بیماری دیابت نوع دو از الگوی چند ژنی تبعیت می‌کرد.

نتیجه‌گیری: وراثت‌پذیری بیماری دیابت نوع دو با الگوی چند ژنی در جمعیت ایران بیش‌تر از میانگین جهانی بود. بیماری دیابت نوع دو به طور یکسان به خواهر و برادر منتقل شده بود و از لحاظ سابقه خانوادگی، عامل ابتلای والدین مهم‌ترین عامل خطر ابتلا به این بیماری بود. نتیجه این مطالعه نشان داد که در سیاست‌گذاری نظام سلامت بهتر است سطح پیشگیری را از سطح فردی به سطح خانواده در جامعه تغییر داد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع دو، وراثت‌پذیری، تجمع خانوادگی، الگوی وراثت‌پذیری

مقدمه

نمود [۹،۸]. بسیاری از افراد مبتلا به بیماری دیابت نوع دو، حداقل دارای یک عضو خانواده مبتلا به دیابت مانند والدین یا خواهر و برادر هستند [۱۰]. هر چقدر تعداد بیش‌تری از اعضای خانواده مبتلا به این بیماری باشند، خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع دو نیز افزایش می‌یابد [۱۱]. در بیماری دیابت، ابتلا در خویشاوندان درجه یک، مخصوصاً مادر، باعث افزایش شانس ابتلای فرد می‌شود [۱۲،۸]. قسمتی از این افزایش خطر، ناشی از عوامل ژنتیکی است، اما هم‌چنان به شیوه زندگی مانند عادات نادرست غذایی و عدم تحرک اعضای خانواده نیز مرتبط است.

دیابت یک اختلال پیچیده‌ی متابولیک منتسب به عوامل محیطی و ژنتیکی است که با پیشرفت مطالعات ارتباط گسترده ژنومی (Genome-wide association study)، قسمت کوچکی از عوامل مرتبط با ژنتیک افراد شناخته شده و چندین مکان ژنتیکی بالقوه موثر شناسایی شدند [۷-۱].

اولین گام از دیدگاه ژنتیکی، بررسی میزان وراثت‌پذیری آن بیماری می‌باشد که با در دست داشتن اطلاعاتی در خصوص سابقه خانوادگی بیماران، می‌توان میزان وراثت‌پذیری را بررسی

خصوصیات جامعه مورد مطالعه. مطالعه حاضر یک مطالعه مبتنی بر خانواده (Family-based study) بود که با استفاده از اطلاعات مربوط به شرکت‌کنندگان مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران (TCGS) (Tehran Lipid and Glucose Study) انجام گرفت [۱۹]. این مطالعه بخشی از مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) می‌باشد که یک مطالعه‌ی آینده‌نگر و مبتنی بر جمعیت است که با هدف تعیین شیوع و بررسی عوامل خطرزا بیماری‌های مزمن غیر واگیردار بر روی ساکنان منطقه ۱۳ شهر تهران انجام شد [۲۰]. این مطالعه از سال ۱۳۷۸ بر روی بیش از ۱۵۰۰۰ نفر از افراد در محدوده‌ی سنی ۳ سال و بیش‌تر آغاز شده و اطلاعات افراد در فاصله‌های زمانی تقریباً سه ساله جمع‌آوری شد. در مطالعه حاضر شرکت‌کنندگانی که در فاز اول (۱۳۷۷-۱۳۸۰، ۱۵۰۰۵ نفر) و دوم مطالعه (۱۳۸۰-۱۳۸۴، ۳۵۳۱ نفر) و دارای سن بیش‌تر از ۲۱ سال بوده‌اند وارد مطالعه شدند. مطالعه TCGS به منظور تهیه داده‌های توالی‌یابی گسترده ژنوم در بین شرکت‌کنندگان مطالعه‌ی TLGS و همچنین تصحیح خطاهای خانوادگی آن‌ها طراحی و اجرا شد. نمونه‌های ژنومی با تراشه‌ی illumine Inc, San Diego, HumanOmniExpress-24 v1-0 برای ۶۴۹۹۳۲ مارکر تعیین ژنوتیپ شدند [۱۹].

این پژوهش در کمیته اخلاق پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید و رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی از کلیه افراد اخذ گردید (IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1396.423).

روش اندازه‌گیری متغیرها. اطلاعات جمعیت‌شناسی، سابقه پزشکی و سابقه مصرف داروی افراد شرکت‌کننده در مطالعه‌ی TCGS با استفاده از پرسش‌نامه‌ی استاندارد به‌دست آمد. قد (سانتی‌متر)، وزن (کیلوگرم) و فشار خون هر یک از افراد بر اساس روش‌های استاندارد اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس شاخص توده بدنی (BMI) شرکت‌کنندگان به صورت وزن تقسیم بر مربع قد (کیلوگرم/مترمربع) محاسبه شد. علاوه بر این، نمونه‌ی خون شرکت‌کنندگان، پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتا بودن، ساعت ۹-۷ صبح برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی از جمله قند خون ناشتا (FPG) و قند خون دو ساعته گرفته شد.

در این مطالعه بیماری دیابت نوع دو بر اساس تعریف انجمن دیابت آمریکا (ADA) American Diabetes Association به صورت: درمان با داروهای ضد دیابت، یا داشتن گلوکز پلاسما در حالت ناشتا مساوی یا بیش‌تر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (FPG ≥ 126 mg/dl)، یا گلوکز پلاسما ۲ ساعته مساوی یا بیش‌تر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (PLPG ≥ 200 mg/dl)

هم‌چنین خطر ابتلا به این بیماری برای افرادی با والدین دیابتی به طور قابل توجهی بیش‌تر (۷۰ درصد) از افرادی است که تنها یک والد دیابتی (۴۰ درصد) دارند [۱۴، ۱۳]. لذا بررسی میزان تجمع خانوادگی (Familial aggregation) بیماری دیابت می‌تواند به پیش‌بینی ابتلا به دیابت کمک کند [۱۵].

از دیدگاه علم آمار ژنتیک، وراثت‌پذیری (h^2) عبارت است از نسبت واریانس تبیین شده توسط فاکتورهای ژنتیکی به کل واریانس فنوتایپ. به عبارت دیگر $h^2 = \frac{V_G}{V_P}$ است که در آن V_P و V_G به ترتیب برابر با واریانس ژنتیکی و فنوتیپی می‌باشد [۱۶]. شایان ذکر است که در این تعریف V_G واریانس از نوع افزایشی است و منظور از وراثت‌پذیری، وراثت‌پذیری به مفهوم خاص (Narrow-sense heritability) آن است [۱۷]. مطالعات پیشین در جمعیت‌های مختلف میزان وراثت‌پذیری (Heritability) بیماری دیابت را بین ۲۵ تا ۸۰ درصد برآورد کرده‌اند [۱۳].

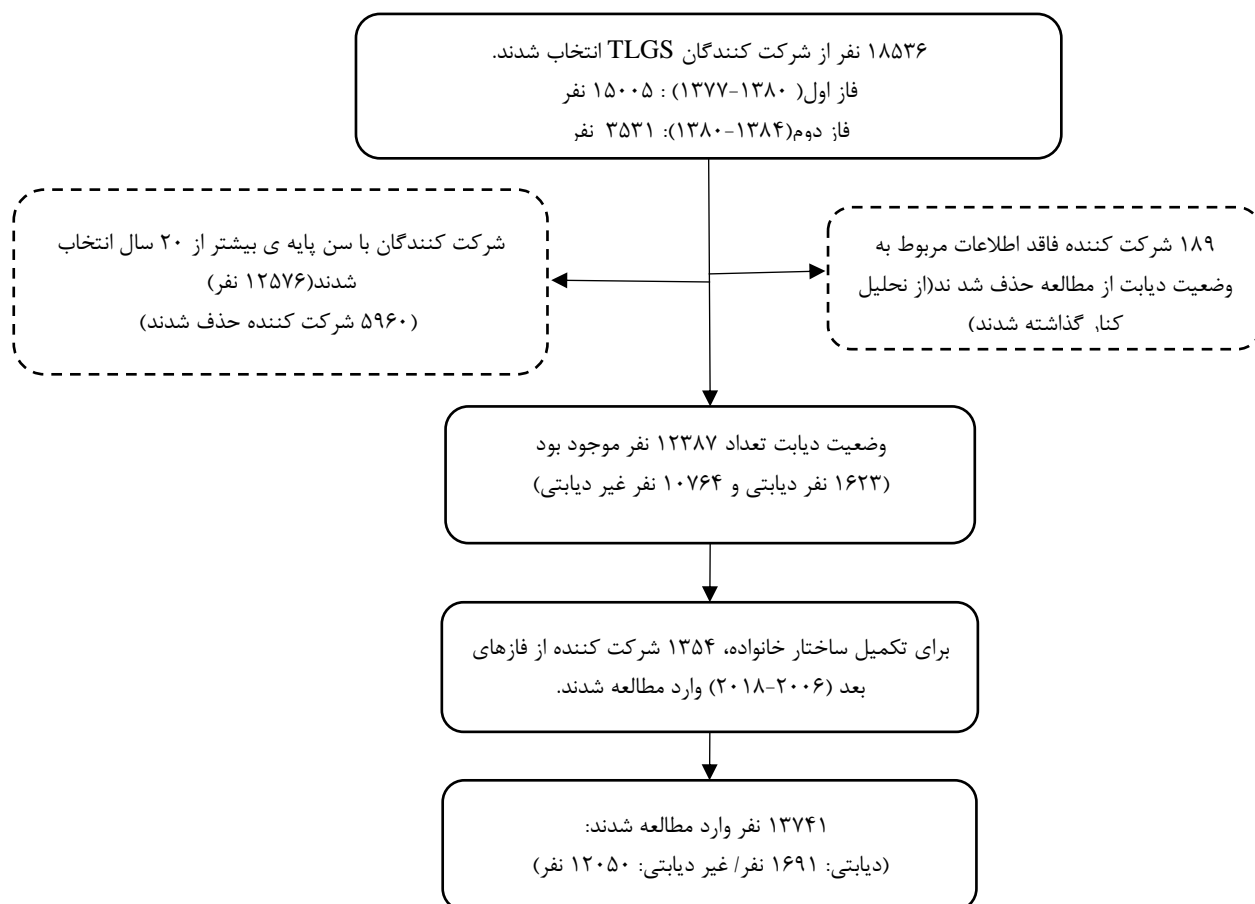
برای بررسی بیش‌تر الگوی توارث ژنتیکی این بیماری بعد از اثبات تجمع خانوادگی و معنی‌داری وراثت‌پذیری، به دنبال یافتن الگوی وراثت‌پذیری خواهیم بود. این کار با استفاده از تحلیل تفکیکی پیچیده (Complex segregation analysis) انجام می‌گیرد [۱۸]. نتیجه حاصل از این تحلیل می‌تواند نشان دهد که الگوی وراثت‌پذیری بیماری مورد نظر از چه نوعی است: الگوی وراثت چندژنی (Sporadic Polygenic pattern)، غالب (Dominant pattern)، مغلوب (Recessive pattern)، هم‌غالب (Codominant)، یا انتقال محیطی (Environmental transition).

این مطالعه به برآورد تجمع خانوادگی، وراثت‌پذیری و تحلیل تفکیکی پیچیده (CSA) بیماری دیابت نوع دو در جمعیت شرکت‌کننده در مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران (TCGS) می‌پردازد. این مقاله در سه بخش ارائه می‌گردد. در بخش اول تجمع خانوادگی با استفاده از آزمون هم‌بستگی خانوادگی (Familial correlation)، سابقه خانوادگی (Family history) و آزمون شاخص تبارشناسی (Genealogical index (GI) test) (GI) مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس در بخش دوم وراثت‌پذیری بیماری دیابت بر اساس ماتریس خویشاوندی (kinship) و ماتریس روابط ژنومی (Genomic relationship matrix (GRM) محاسبه می‌شود. در نهایت، تحلیل تفکیکی پیچیده برای ارزیابی و شناسایی الگوی وراثت‌پذیری بیماری دیابت نوع دو انجام می‌شود.

مواد و روش‌ها

درجه دوم (خواهر- برادر ناتنی (Half-siblings)، پسرعمو یا دختر عمو، پسرذایی یا دخترذایی، عمه‌زاده، خاله‌زاده (Cousins)، و پدربزرگ- مادربزرگ) (Grandparent-grandchildren). اطلاعات شجره‌نامه با استفاده از نرم‌افزار S.A.G.E به دست آمد [۲۲].

تعریف شد [۲۱، ۱۹]. سابقه خانوادگی (Family history) بیماری دیابت نوع دو به چهار صورت تعریف شد: (۱) سابقه بیماری دیابت نوع دو در حداقل یکی از والدین، (۲) سابقه بیماری دیابت نوع دو در خواهر و برادر (Siblings)، (۳) سابقه بیماری دیابت نوع دو در بستگان درجه اول (والدین، خواهران، و برادران)، و (۴) سابقه بیماری دیابت نوع دو در خویشاوندان



شکل ۱. نمایش روند انتخاب نمونه‌ها از جمعیت TLGS

خانوادگی در قالب شجره‌نامه در بسته FamAgg در نرم‌افزار R قابل اجرا است [۲۳]. در واقع این آزمون این موضوع را مشخص می‌کند که آیا می‌توان جامعه را با در نظر گرفتن یک ویژگی مشخص (مثلاً ابتلا به دیابت) به طور معنی‌داری خوشه‌بندی کرد. به طور خلاصه، در این روش میانگین ضریب خویشاوندی بین افراد مبتلا (Affected) در کل شجره‌نامه و میانگین خویشاوندی افرادی که به طور تصادفی انتخاب شده‌اند، مقایسه می‌شود. در این آزمون از توزیع ضریب خویشاوندی افراد سالم، برای برآورد مقدار احتمال (P-value) این‌که سطح خویشاوندی مشاهده شده در بین افراد مبتلا به صورت تصادفی است یا خیر استفاده می‌گردد. به منظور ارزیابی میزان روابط بین افراد مبتلا به دیابت در خانواده‌های شرکت‌کننده در مطالعه‌ی

روش‌های آماری

تجمع خانوادگی، هم‌بستگی خانوادگی و سابقه خانوادگی بررسی تجمع خانوادگی دیابت نوع دو با سه روش انجام شد: (۱) آزمون شاخص تبارشناسی (Genealogical (GI test index test و آزمون تجمع خویشاوندی (kinship sum test) (۲) ضریب هم‌بستگی درون رده‌ای (Intra-class correlation (ICC) (۳) مدل رگرسیون لجستیک در آزمون معنی‌داری سابقه خانوادگی.

۱- آزمون شاخص تبارشناسی و آزمون تجمع خویشاوندی: آزمون شاخص تبارشناسی، میانگین ضریب خویشاوندی بین افراد مبتلا و مجموعه‌ای از افرادی که به طور تصادفی انتخاب شده‌اند را مقایسه می‌کند. این آزمون با استفاده از اطلاعات

۱- مدل خطی آمیخته (LMM) با مولفه‌ی تصادفی ماتریس خویشاوندی: در ابتدا، با محاسبه ماتریس خویشاوندی به عنوان یک ماتریس ارتباط، یک مدل خطی گاوسی با ساختار کوواریانس خطی و عوامل ثابت از جمله سن و جنسیت در بسته regress در نرم‌افزار R در نظر گرفته شد [۲۳]. سپس وراثت‌پذیری این بیماری با شیوع ۱۵ درصد [۲۵] با استفاده از مدل آستانه مسئولیت (Liability Threshold model) با استفاده از بسته‌ی Genetic Analysis Package (gap) در نرم‌افزار R تخمین زده شد [۲۶]. در گام دوم، از اطلاعات ژنومی برای برآورد وراثت‌پذیری استفاده شد. پس از انجام مراحل کنترل کیفیت بر روی افراد و نشانگرها [۲۷]، ماتریس روابط ژنومی (GRM) برای ۱۳۷۴۱ نفر با ۵۴۶۳۳۹ نشانگر ژنتیکی از طریق نرم‌افزار GCTA محاسبه شد [۲۷].

۲- مدل خطی آمیخته (LMM) با مولفه‌ی تصادفی ماتریس روابط ژنومی (GRM): در این مدل برای همه‌ی افراد متغیرهای ثابت (سن و جنسیت) و استیپ‌هایی (مارکرها) به صورت $M = \{m_{ij}\}, i = 1, \dots, n, j = 1, \dots, p_g$ در نظر گرفته شده‌اند که در آن i و j به ترتیب نشان‌دهنده افراد و داده‌های ژنومی است. در این‌جا یک مدل اثر تصادفی گاوسین با ساختار کواریانس استفاده شد. اثر تصادفی ژنومیک نمایانگر مدل رگرسیون خطی بر روی مارکرها بود، یعنی $g = N(0, G\sigma_g^2)$ که در این‌جا G یک ماتریس ارتباط ژنومیک و واریانس ژنومیک است. بردار پاسخ به صورت $y = \{y_i\}, i = 0, 1$ تعریف شد که در آن مقدار ۰ و ۱ به ترتیب نشان‌دهنده عدم ابتلا و ابتلا به بیماری دیابت در فرد است. به منظور تحلیل پیامدهای غیرگاوسی از تابع پیوند پروبیت تحت زنجیره مارکوف بیزی مونت کارلو (MCMC) استفاده شد. در این مدل پیوند پروبیت به صورت $P(y_i = 1 | G_i) = \Phi(\eta_i)$ می‌باشد که در آن Φ و η_i به ترتیب نشان‌دهنده تابع توزیع تجمعی و پیشگوی خطی است.

$$\eta_i = \mu + \sum_{k=1}^q x_{ik} \beta_{ik} + g_i$$

در رابطه‌ی بالا، μ عرض از مبدا، β_{ik} اثرات مرتبط با k امین عامل ثابت و g_i اثر ژنتیکی کل فرد i ام را نشان می‌دهد. به منظور تحلیل بیزی از بسته BGLR در نرم‌افزار R استفاده شد [۲۸]. به این منظور، تعداد تکرارهای نمونه‌گیری گیبز برابر با ۴۰۰۰۰۰ در نظر گرفته شد و ۲۰۰۰۰۰ نمونه اول نیز به عنوان دورریز (Burn-ins) در نظر گرفته شد. هم‌چنین فاصله رقیق‌کننده (Thinning interval) شدن در این‌جا ۴۰ در نظر گرفته شد. در نهایت ۵۰۰۰ نمونه پسین برای مقایسه ویژگی‌های

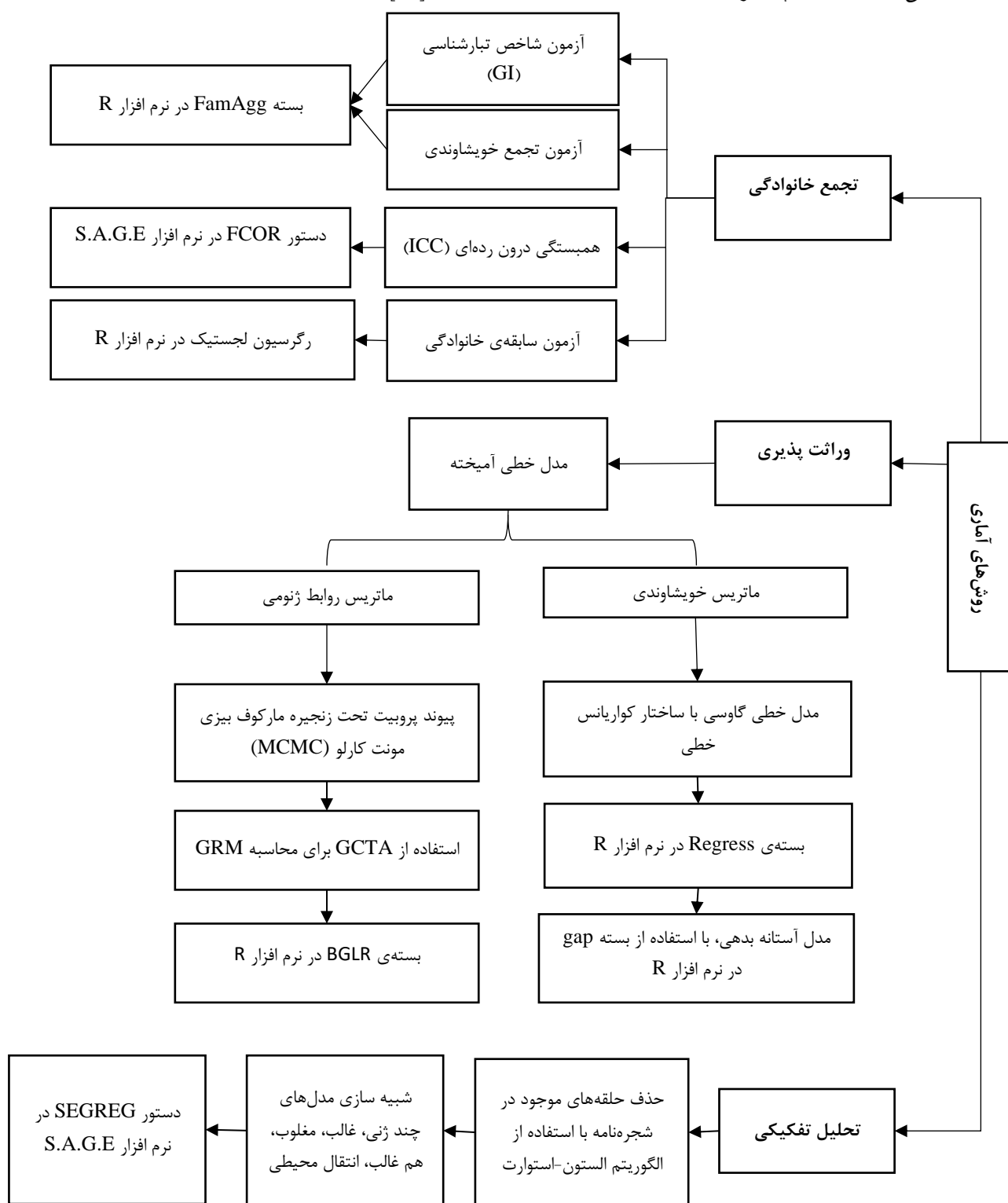
ژنتیک کاردیومتابولیک تهران از آزمون شاخص تبارشناسی بر اساس نمونه‌گیری تصادفی طبقه‌ای برای مردان و زنان و با همسان‌سازی جنسیت استفاده شد. توزیع نمونه‌گیری حاصل از انتخاب تصادفی با تکرار ۱۰۰۰۰ بار از افراد سالم به دست آمد. هم‌چنین، از آزمون تجمع خویشاوندی، برای شناسایی خانواده‌هایی با تجمع خانوادگی معنی‌دار در بیماران دیابت نوع دو استفاده شد. پس از شناسایی این خانواده‌ها، افراد مبتلایی که رابطه‌ی نزدیک‌تری با سایر افراد مبتلا دارند شناسایی شدند [۲۳].

۲- ضریب هم‌بستگی درون رده‌های (ICC) Intra-class correlation: در این‌جا به منظور دستیابی به ارزیابی عمیق‌تر، هم‌بستگی درون رده‌های بین جفت اعضای خانواده با استفاده از دستور FCOR در نرم‌افزار S.A.G.E محاسبه شد [۲۲]. از هم‌بستگی درون رده‌ای، برای محاسبه و آزمون رابطه بین زوج خویشاوندی‌ها در ابتلا به دیابت نوع دو استفاده شد. در این تحلیل ICC برای تمام زوج‌های خویشاوندی محاسبه و در نهایت تنها هم‌بستگی‌های معنی‌دار گزارش شدند.

۳- مدل رگرسیون لجستیک در آزمون سابقه خانوادگی: برای ارزیابی ارتباط میان ابتلا به دیابت و سابقه خانوادگی، چهار متغیر موهومی (Indicator variable) برای چهار حالت: (۱) سابقه‌ی بیماری دیابت نوع دو در حداقل یکی از والدین، (۲) سابقه‌ی بیماری دیابت نوع دو در خواهر و برادر، (۳) سابقه‌ی بیماری دیابت نوع دو در بستگان درجه اول، (۴) سابقه‌ی بیماری دیابت نوع دو در خویشاوندان درجه دوم، تعریف شد. ابتدا با برنامه‌نویسی در نرم‌افزار R ویرایش ۳، ۴ [۲۴]، این متغیرها از داده‌های خام TCGS محاسبه شدند و برای بررسی ارتباط آن‌ها با متغیر پاسخ وضعیت دیابت افراد (ابتلا $y=1$) یا عدم ابتلا ($y=0$) از مدل رگرسیون لجستیک استفاده شد. دو مدل برای ارزیابی این ارتباط در نظر گرفته شد: مدل اول تنها شامل سن پایه به عنوان تعدیل‌گر بود و مدل دوم شامل متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، قندخون ناشتا، قندخون دو ساعته و سابقه مصرف داروی دیابت به عنوان تعدیل‌گر بود. هر مدل به سه طریق کلی و به تفکیک جنسیت انجام شد. برای هر دو مدل، نتایج آزمون والد (Wald's test) برای در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ گزارش شد. در نهایت، نتایج بر اساس نسبت شانس (OR)، فاصله اطمینان، و سطح معنی‌داری ارائه شد.

وراثت‌پذیری. وراثت‌پذیری بیماری دیابت نوع دو با استفاده از دو مدل خطی آمیخته (LMM) Linear mixed models شامل دو مولفه‌ی تصادفی انجام شد: (۱) ماتریس خویشاوندی، (۲) ماتریس روابط ژنومی (GRM) برآورد شد.

توزیع پسین استفاده شد. همگرایی این فرآیند از طریق نمودارهای ردیابی (Trace plot) پارامترها و محاسبه‌ی آماره گلمن روبین (Gelman-Rubin) برای هم‌گرایی کم‌تر از ۱/۰۵ استفاده شد [۲۹].



شکل ۲. فرآیند تجزیه و تحلیل

مورد نظر به صورت غالب، مغلوب، هم غالب، چندژنی و یا انتقال محیطی به ارث می‌رسد، الگوی وراثت بیماری به دست آمد. نکته مهم در تحلیل تفکیکی این است که اطلاعات نشانگرهای ژنتیکی در فرآیند تجزیه و تحلیل مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و با استفاده از نشانگرهای ژنوتیپ پنهان (Latent

تحلیل تفکیکی. بعد از محاسبه تجمع خانوادگی و وراثت‌پذیری بیماری دپایت، از تحلیل تفکیک پیچیده (CSA) به منظور تعیین این‌که آیا شواهدی از اثرگذاری یک ژن اصلی بر ابتلا به این بیماری وجود دارد یا خیر استفاده کردیم. هم‌چنین با استفاده از این مدل و با ارایه شواهدی از قبیل این‌که صفت

برای برآورد میزان همبستگی زوج‌های خویشاوندی از شاخص ICC بین آن‌ها خانواده استفاده شد که نتایج آن در نمودار ۳ ارائه گردید. در این نمودار تنها زوج خویشاوندانی که روابط آن‌ها معنی‌دار بود نشان داده شد. بیش‌ترین و کم‌ترین میزان همبستگی به ترتیب متعلق به جفت خویشاوندی خواهر-برادری و پدر-پسری بود. علاوه بر این، همبستگی‌های محاسبه شده میان مادران با فرزندان‌شان (دختر، پسر) معنی‌دار به دست آمد، اما تنها همبستگی معنی‌دار میان پدر با فرزند پسر مشاهده شد.

جدول ۳ نتایج رگرسیون لجستیک در بررسی ارتباط سابقه خانوادگی با بیماری دیابت نوع دو بود. در این مرحله دو مدل مختلف برازش داده شد. مدل اول بر اساس متغیر سن و مدل دوم بر اساس متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولیک، قند خون ناشتا، قند خون ۲ ساعته و سابقه مصرف دارو قند، تعدیل شده بودند. همچنین این مدل‌ها با و بدون تفکیک جنسیت نیز ارزیابی شدند. شانس ابتلا به بیماری دیابت در افرادی که حداقل یکی از والدین آن‌ها مبتلا به دیابت بود نسبت به آن‌هایی که والدین سالم داشتند، به ترتیب در مدل اول و دوم برابر با $OR_{model1} = 4/16$ و $CI: (2/14 \text{ و } 6/08)$ و $OR_{model2} = 4/11$ و $CI: (1/21 \text{ و } 5/92)$ بود. این اثر برای زنان در مدل دوم معنی‌دار شد ($P < 0/05$). همچنین، افرادی که حداقل یک خواهر و برادر مبتلا داشتند نسبت به افرادی که خواهر و برادر سالم داشتند، شانس بالاتری در ابتلا به بیماری دیابت نوع دو دارند ($OR_{model2} = 1/65$ و $CI: (1/25 \text{ و } 2/65)$) و $OR_{model1} = 3/93$ و $CI: (2/02 \text{ و } 6/66)$. علاوه بر این، نتایج حاصل از ارزیابی اثر بیماری دیابت در بستگان درجه اول نشان می‌دهد، افرادی که حداقل یکی از بستگان درجه اول آن‌ها مبتلا به بیماری بودند، شانس بیش‌تری نسبت به افرادی که هیچ‌کدام از بستگان درجه اول آن‌ها به بیماری دیابت مبتلا نبودند، داشتند ($OR_{model2} = 3/84$ و $CI: (1/13 \text{ و } 5/01)$ و $OR_{model1} = 3/98$ و $CI: (1/13 \text{ و } 5/01)$). همچنین مشاهده شد که شانس ابتلا به بیماری دیابت در افرادی با بستگان درجه دوم مبتلا به دیابت نسبت به افرادی که بستگان درجه دوم مبتلا به بیماری دیابت ندارند بیش‌تر بود ($OR_{model1} = 2/20$ و $CI: (1/67 \text{ و } 2/98)$). همبستگی خانوادگی محاسبه شد و نتایج برای افراد مبتلا به دیابت نوع دو در میان شرکت‌کنندگان مطالعه ژنتیک کاردیومتابولیک تهران در نمودار ۳ نشان داده شد. نتایج حاصل از بررسی همبستگی خانوادگی و سابقه مثبت خانوادگی نشان داد که همبستگی بالاتری در میان sibling ($P\text{-value} < 0/001$)؛ $ICC_{brother-brother} = 0/16$ و $ICC_{sister-sister} = 0/14$ و $ICC_{brother-sister} = 0/26$ نسبت به مادر-فرزندی ($P < 0/05$)

(genotype marker)، پنج مدل فوق بر اساس شجره‌نامه‌ی مشاهده شده، شبیه‌سازی می‌شود. برای تشخیص بهترین مدل از معیار اطلاع آکائیک (AIC) Akaike's information criterion استفاده شد و مدل با کم‌ترین مقدار AIC به عنوان بهترین مدل که الگوی وراثت‌پذیری را توصیف می‌کند، انتخاب شد [۳۰]. این کار توسط CSA و با استفاده از دستور SEGREG در نرم‌افزار S.A.G.E مورد بررسی قرار گرفت [۲۲]. به این منظور، قبل از اجرای CSA، بایستی با استفاده از الگوریتم الستون-استوارت (Elston-Stewart algorithm) حلقه‌های (Loop) موجود در شجره‌نامه را حذف کنیم [۳۰]. در این جا پنج مدل با در نظر گرفتن متغیر جنسیت به عنوان کوریت برازش داده شد. مدل اول بدون هیچ‌گونه پیش‌فرضی در مورد اثر لوکوس اصلی برازش داده شد و یک اثر پلی‌ژنیک برای بیماری در نظر گرفته شد. سه مدل دیگر شامل مدل‌های لوکوس اصلی آمیخته‌ی ساده از جمله مدل‌های غالب، مغلوب و هم غالب همه با انتقال آل‌های مورد انتظار بودند. به بیان ساده، برای ژنوتایپ‌های AA، AB و BB احتمال انتقال آل A به ترتیب برابر با ۱، ۰/۵ و ۰ است. بنابراین مدلی که انتقال محیطی بیماری را در نظر می‌گیرد برازش داده شد که در آن فراوانی آل‌ها از قانون مندل پیروی می‌کنند [۳۱].

نتایج

ویژگی‌های دموگرافیک و فیزیولوژیکی نمونه‌ها بر اساس جنسیت در جدول ۱ ارائه شد. از ۱۳۷۴۱ فرد مورد مطالعه، ۶۱۱۴ نفر (۴۵ درصد) زن و ۷۶۲۷ نفر (۵۵ درصد) مرد و به ترتیب با متوسط سن $39/05 \pm 15/77$ و $40/53 \pm 17/47$ سال بودند. نتایج نشان داد که در تمام متغیرها به جز قند خون ناشتا از لحاظ میانگین در زنان و مردان اختلاف معنی‌داری داشتند ($P < 0/05$). همچنین، میانگین شاخص توده‌ی بدنی در مردان مقدار کم‌تری نسبت به زنان بود ($P < 0/05$). اما، فشار خون سیستولیک در زنان به طور میانگین نسبت به مردان مقدار کم‌تری داشت ($P < 0/05$).

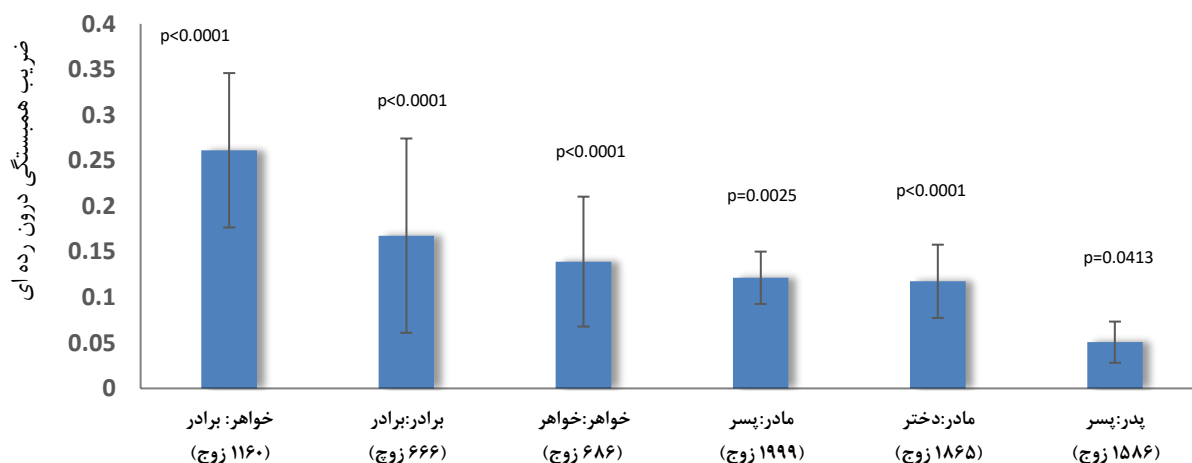
در جدول ۲ اطلاعات شجره‌نامه و ارتباطات خویشاوندی درجه‌ی اول و دوم نشان داده شد. داده‌های حاصل بر اساس ۷۳۵۳ خانواده با میانگین $2/32 \pm 2/57$ بود. همچنین دامنه تغییرات تعداد اعضا از ۱ تا ۳۷ نفر بود که مشتمل بر ۲۵۹۴ شجره با ۵ حلقه و ۴۸۴۵ خانواده تک نفری و ۲۵۱۲ خواهر-برادری (۱/۴۸۸ ± ۰/۷۶)، حداقل ۱ و حداکثر ۷ بودند. علاوه بر این، تعداد ۱۴۰۳۰ زوج خویشاوندی درجه اول (۱۱۵۱۸ والدین یا فرزندان، ۲۵۱۲ خواهر-برادر) و تعداد ۵۶۷۵ زوج خویشاوندی درجه دوم در این مطالعه وارد شده بودند.

value < ۰/۱۳ (ICC_{mother-offsprings}) و پس از آن پدر-پسری
 (ICC_{father-son} = ۰/۰۵؛ P-value < ۰/۰۵) وجود داشت.

جدول ۱. اطلاعات توصیفی شرکت‌کنندگان بر اساس جنس (در دو جنسیت)

متغیر	مرد (n=۷۶۲۷)	زن (n=۶۱۱۴)	سطح معنی داری
سن (سال)	۴۰/۵۳ ± ۱۷/۴۷	۳۹/۰۵ ± ۱۵/۷۷	< ۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۲۵/۲۴ ± ۴/۷۰	۲۶/۹۳ ± ۵/۸۳	< ۰/۰۰۰۱
فشارخون سیستولیک (mmHg)	۱۱۸/۵۶ ± ۱۹/۱۵	۱۱۶/۷۵ ± ۲۰/۳۸	< ۰/۰۰۰۱
قند خون ناشتا (mmol/L)	۹۶/۳۴ ± ۲۸/۳۶	۹۶/۴۳ ± ۳۳/۲۰	۰/۸۷
قند خون ۲ ساعته (mmol/L)	۱۱۱/۳۱ ± ۵۴/۲۷	۱۱۷/۷۳ ± ۵۰/۲۶	< ۰/۰۰۰۱
سابقه مصرف داروهای ضد دیابت (تعداد و درصد)	۱۳۷ (۰/۰۳)	۲۵۶ (۰/۰۴)	< ۰/۰۰۰۱

متغیر کمی بر حسب میانگین و انحراف معیار و متغیر کیفی بر حسب تعداد و درصد گزارش شدند. برآورد سطح معنی داری متغیر کمی توسط آزمون تی تست مستقل و برای متغیر کیفی توسط آزمون کای اسکور انجام گرفت.



انواع ارتباطات خانوادگی با همبستگی درون رده ای معنی دار

شکل ۳. مقدار ضریب همبستگی خانوادگی. در این نمودار تنها همبستگی‌های معنی دار گزارش شدند.

جدول ۲: وضعیت زوج خویشاوندی‌ها در خانواده‌های مورد مطالعه از شرکت‌کننده در مطالعه ی ژنتیک کاردیومتابولیک تهران

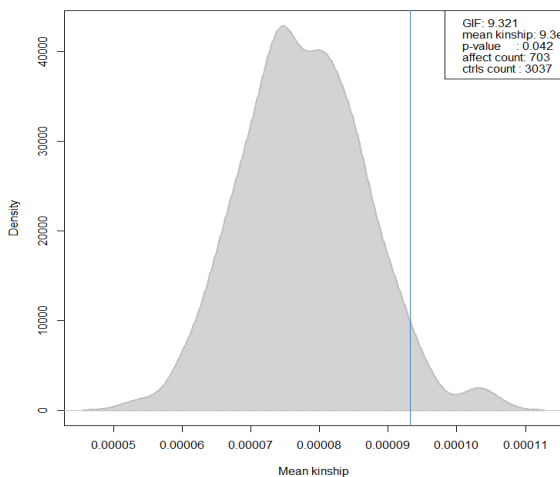
شجره	زوج خویشاوندی	تعداد	
درجه اول	والد/ فرزند	۱۱۵۱۸	
	خواهر- برادر (زوج ۲۵۱۲)	خواهر- خواهر	۶۸۶
		برادر- برادر	۶۶۶
		برادر- خواهر	۱۱۶۰
درجه دوم	پدربزرگ- مادربزرگ نوه	۳۷۹۴	
	دایی- عمو- خاله- عمه/برادرزاده- خواهرزاده	۱۴۲۲	
	خواهر- برادر ناتنی	۳۵	
	پسرعمو یا دخترعمو، پسر دایی یا دختر دایی، عمه زاده، خاله زاده	۴۲۴	

جدول ۳. بررسی ارتباط سابقه خانوادگی با بیماری دیابت نوع دو

کل			زن			مرد			مدل	وضعیت ابتلا	
سطح معنی داری	فاصله اطمینان	نسبت شانس	سطح معنی داری	فاصله اطمینان	نسبت شانس	سطح معنی داری	فاصله اطمینان	نسبت شانس		مرجع	والدین سالم
<0.001	۶/۰۸ و (۲/۱۴)	۴/۱۶	0.004	۵/۱۲ و (۱/۵۲)	۳/۷۲	0.003	۱۲/۱۴ و (۱/۶۷)	۴/۵۱	مدل (۱)	مرجع	والدین مبتلا
0.023	۵/۹۲ و (۱/۲۱)	۴/۱۱	0.066	۹/۲۰ و (۳/۸۸)	۵/۸۳	0.023	۴/۰۸ و (۱/۵۱)	۲/۷۷	مدل (۲)	مرجع	والدین مبتلا
<0.001	۶/۶۶ و (۲/۰۲)	۳/۹۳	0.012	۲/۷۰ و (۱/۱۳)	۱/۷۵	0.003	۳/۹۰ و (۱/۳۳)	۲/۲۸	مدل (۱)	مرجع	برادری مبتلا
0.010	۲/۶۵ و (۱/۲۵)	۱/۶۵	0.۱۵۰	۱/۳۸ و (0.۱۲)	0.۴۰	0.021	۵/۴۱ و (۱/۳۶)	۱/۹۱	مدل (۲)	مرجع	برادری مبتلا
<0.001	۵/۷۲ و (۲/۰۵)	۳/۹۸	0.007	۴/۵۲ و (۱/۴۲)	۳/۴۷	0.003	۵/۷۶ و (۱/۶۲)	۴/۳۷	مدل (۱)	مرجع	بستگان درجه یک
0.031	۵/۰۱ و (۱/۱۳)	۳/۸۴	0.091	۳/۷۱ و (0.۷۷)	۱/۰۲	0.015	۴/۷۲ و (۱/۴۹)	۲/۷۰	مدل (۲)	مرجع	بستگان درجه یک
0.003	۲/۹۸ و (۱/۶۷)	۲/۲۰	0.002	۳/۹۴ و (۱/۷۰)	۲/۴۴	0.036	۳/۷۶ و (۱/۳۷)	۲/۰۲	مدل (۱)	مرجع	بستگان درجه یک
0.۲۱۳	۳/۰۳ و (0.۱۱)	0.۵۹	0.069	۳/۳۷ و (0.۶۹)	۱/۷۷	0.۱۲۴	۴/۲۲ و (0.۲۲)	0.۹۹	مدل (۲)	مرجع	بستگان درجه دو

مدل اول: تعدیل با متغیر سن، مدل دوم: تعدیل شده با متغیر سن، شاخص توده بدنی، فشارخون سیستولیک، قند خون ناشتا، قند خون ۲ ساعته، سابقه مصرف داروی ضد دیابت

GRM به عنوان مولفه تصادفی استفاده شد و مقدار وراثت پذیری برابر با ۵۱ درصد برآورد شد ($SE=0.16$). همچنین نتیجه حاصل از تحلیل CSA نشان داد که مدل چندزنی (Sporadic polygenic) مقدار AIC کمتری نسبت به سایر مدل‌ها داشت و از این رو بهترین مدل برای الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در شرکت‌کنندگان TCGS بود.



شکل ۴. نتیجه آزمون شاخص تبارشناسی

آزمون شاخص تبارشناسی (GI)، نشان‌دهنده یک تجمع خانوادگی معنی‌دار بیماری دیابت در خانواده‌های TCGS می‌باشد ($G=9.324$, $P\text{-value}=0.042$). بر این اساس می‌توان گفت به طور میانگین مقدار ضریب خویشاوندی در خانواده‌های دارای فرد مبتلا از خانواده‌های بدون فرد مبتلا بیش‌تر بود (نمودار ۴). نتیجه آزمون جمعی خویشاوندی در میان شرکت‌کنندگان TCGS نشان داد که ۴۰ خانواده با تجمع خانوادگی قابل توجهی در ارتباط با بیماری دیابت وجود داشت ($P\text{-value}<0.001$). به بیان ساده، اکثر افرادی که دارای تجمع خانوادگی قابل توجهی بودند، از میان این ۴۰ خانواده بودند. مقدار وراثت‌پذیری بر اساس مدل آمیخته با مولفه تصادفی ماتریس خویشاوندی و با استفاده از مدل آستانه مسئولیت با در نظر گرفتن شیوع ۱۵ درصد برابر ۶۵ درصد ($SE=0.034$) برآورد شد. این مقدار نشان داد که ۶۵ درصد از تغییرات در ابتلا به بیماری دیابت را می‌توان به واریانس ژنتیکی افزایشی (Additive genetic variance) نسبت داد. با این حال، به منظور بررسی دقیق‌تر با استفاده از اطلاعات ژنوم افراد، از مدل رگرسیون خطی تعمیم‌یافته بیزی (BGLR) با در نظر گرفتن

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر با هدف برآورد میزان تجمع خانوادگی، وراثت پذیری و ارزیابی الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در بین شرکت کنندگان TCGS انجام شد. در این مطالعه تجمع خانوادگی با استفاده از آزمون همبستگی خانوادگی، سابقه خانوادگی و آزمون شاخص تبارشناسی (GI) مورد بررسی قرار گرفته است. وراثت پذیری بر اساس ماتریس خویشاوندی و ماتریس روابط ژنومی (GRM) محاسبه شد. در نهایت، تحلیل تفکیکی پیچیده (CSA) برای ارزیابی الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو انجام شد. نتایج آزمون GI نشان داد که تجمع خانوادگی قابل توجهی از بیماری دیابت نوع دو در بین شرکت کنندگان TCGS وجود دارد. تحلیل همبستگی خانوادگی و سابقه خانوادگی در بیماری دیابت نوع دو بیانگر آن است که همبستگی بالاتری در بین خواهر-برادرها وجود دارد. وراثت پذیری مبتنی بر خانواده برای بیماری دیابت نوع دو $h^2=0/65$ به دست آمد. علاوه بر این، نتایج تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد که شانس بیشتری برای ابتلا به بیماری دیابت نوع دو برای افرادی که حداقل دارای یک والد دیابتی هستند، وجود دارد. به طور کلی، این خطر زمانی که حداقل یکی از بستگان درجه یک نسبت به بستگان درجه دوم مبتلا به دیابت باشند، افزایش می یابد.

تاکنون مطالعه‌ای به منظور برآورد وراثت پذیری، ارزیابی تجمع خانوادگی با استفاده از آزمون GI و برآورد همبستگی خانوادگی برای همه خویشاوندان درجه اول برای بیماری دیابت نوع دو در جمعیت ایرانی انجام نشده است. اگر چه مطالعات متعددی برای ارزیابی الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در سراسر جهان انجام شده است [۳۲-۳۵]، اما مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که در مورد الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در یک گروه ایرانی انجام شد.

در مطالعه‌ای که با تمرکز بر شیوع بیماری دیابت نوع دو در بستگان درجه یک و در بین شرکت کنندگان TCGS صورت گرفته بود، مشاهده شد که بیشترین فراوانی بیماری دیابت نوع دو متعلق به خواهران-برادران و پس از آن‌ها پدران-دختران است [۱۰]. نکته جالب توجه این است که خطر ابتلا به دیابت برای زنانی که شوهرشان مبتلا به این بیماری بودند ۳۸ درصد، گزارش شده است [۳۶]. مطالعات متعددی در زمینه‌ی ارزیابی تجمع خانوادگی و وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در سراسر جهان انجام شده است. نتایج مطالعه سوآن نشان داد که خطر انتقال بیماری از مادران و پدران به فرزندان تفاوت ناچیزی دارد (OR=۳/۵ پدر و OR=۳/۴ مادر) [۳۷] در مطالعه‌ی Biobank UK وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو برای تمام

روابط خویشاوندی تخمین زده شد و این میزان به ترتیب برای والدین-فرزندان، خواهرها-برادرها و خویشاوندان درجه اول ۰/۴۷، ۰/۶۹ و ۰/۴۸ گزارش شد. هم‌چنین در یک مطالعه دیگر، همبستگی خانوادگی در بین خواهر و برادرها بیشترین مقدار را داشت (OR=۱۱/۷)، و به دنبال آن همبستگی خانوادگی مادر-فرزند (OR=۶/۷)، بالا بود [۳۸]. علاوه بر این نشان داده شد که سابقه مثبت خانوادگی تأثیر ناچیزی دارد [۳۹].

هم‌چنین در تحقیق انجام شده در چین سابقه خانوادگی بیماری دیابت نوع دو نیز گزارش شده است [۴۰]. علاوه بر این، انتقال بیماری دیابت نوع دو توسط مادران در هند گزارش شده است که طبق آن شیوع دیابت در خانواده‌هایی که هر دو والدین آن‌ها مبتلا بودند بسیار بیش تر از مواردی بود که یکی از والدین آن‌ها به دیابت مبتلا بودند [۴۱]. در مطالعه دیگری در هند در سال ۲۰۱۷، انتقال بیماری دیابت از طریق مادری بسیار بیش تر از انتقال پدری بود [۸]. با این وجود، نتایج متفاوتی از مطالعه ای در پاکستان به دست آمد که در آن، میزان انتقال پدری بیش تر از انتقال مادری است (۷۳ درصد در مقابل ۲۶ درصد) [۴۲]. در جمعیت‌های عربی، تجمع خانوادگی بیماری دیابت نوع دو برای همه بستگان $ORTotal=6/2$ برآورد شد [۴۳]. به همین ترتیب، در یک مطالعه دیگر در عمان، تجمع خانوادگی بیماری دیابت نوع دو معنی دار گزارش شده است [۴۴]. هم‌چنین انتقال مادری در مطالعه دیگری در جمعیت عرب نیز معنی دار گزارش شده است [۴۵].

ایوانز و همکارانش یک مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز در مورد وراثت پذیری و خطر ژنتیکی بیماری دیابت نوع دو در آفریقای جنوبی (SSA) در سال ۲۰۲۰ منتشر کردند. نتایج به دست آمده نشان داد که وراثت پذیری و تجمع خانوادگی بیماری دیابت نوع دو برای بستگان درجه اول بیش تر از بستگان درجه دوم است. هم‌چنین، آن‌ها نشان دادند که الگوی وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو به صورت چندعاملی است [۴۶].

وراثت پذیری بیماری دیابت نوع دو در جمعیت‌های مختلف بین ۲۰ تا ۸۰ درصد تخمین زده می‌شود [۱۳]. در مطالعه حاضر، این مقدار ۶۵ درصد برآورد شد که می‌تواند جزو مقادیر بالای به دست آمده در سطح جهانی باشد. دلیل اصلی این تفاوت می‌تواند ناشی از میزان بالای ازدواج فامیلی [۳۶] و متعاقباً میزان بالای هم‌خونی و الگوی رژیم غذایی ایرانیان باشد [۳]. در مطالعه حاضر نتیجه تجمع خانوادگی، تقریباً با تمام مطالعات قبلی یکسان بوده است و تجمع خانوادگی در خواهر و برادرها بیش از بستگان درجه اول افزایش یافته بود. در مورد انتقال

ژنتیکی (Reykjavik, Iceland) deCODE تشکر ویژه داریم. در نهایت نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای تامین مالی و امکانات پژوهشی حاضر اعلام می‌دارند.

مشارکت و نقش نویسندگان

مهدی اکبرزاده: ایده و طراحی مطالعه بر اساس هدف، برنامه‌نویسی، نگارش نسخه اولیه مقاله، تحلیل داده‌ها. پریسا ریاحی: تحلیل داده‌ها و ارایه نتایج تحقیق. دانیال حبیبی و نادیا علیپور: نگارش نسخه اولیه مقاله و ویرایش نظرات سایر نویسندگان. عذرا رمضان‌خوانی: مشاوره در زمینه تخصصی دیابت و تعریف متغیرها. فریدون عزیزی: طراحی مطالعه اصلی و مدیر تحقیقاتی پژوهش و ارایه نظر و ویرایش مقاله. مریم‌السادات دانشپور: طراحی مطالعه اصلی و مدیر تحقیقاتی این پژوهش و ارایه نظر و ویرایش مقاله به عنوان متخصص ژنتیک پزشکی.

منابع

- [1] Karimi R, Nezhadali M, Hedayati M. Association of visfatin gene polymorphism rs4730153 with anthropometric characteristics, visfatin level, insulin resistance and lipid metabolism in Iranian diabetic/pre-diabetic population. *Koomesh* 2021; 23: 541-547. (Persian).
<https://doi.org/10.52547/koomesh.23.5.541>
- [2] Mtraoui N, Turki A, Nemr R, Ehtay A, Izzidi I, Al-Zaben GS, et al. Contribution of common variants of ENPP1, IGF2BP2, KCNJ11, MLXIPL, PPAR γ , SLC30A8 and TCF7L2 to the risk of type 2 diabetes in Lebanese and Tunisian Arabs. *Diabetes Metab* 2012; 38: 444-449.
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.05.002>
PMid:22749234
- [3] Hosseinpour-Niazi S, Bakhshi B, Zahedi AS, Akbarzadeh M, Daneshpour MS, Mirmiran P, et al. TCF7L2 polymorphisms, nut consumption, and the risk of metabolic syndrome: a prospective population based study. *Nutr Metab (Lond)* 2021; 18: 1-11.
<https://doi.org/10.1186/s12986-021-00542-7>
PMid:33436000 PMCid:PMC7802263
- [4] Khan IA, Poornima S, Jahan P, Rao P, Hasan Q. Type 2 diabetes mellitus and the association of candidate genes in Asian Indian population from Hyderabad, India. *J Clin Diagnos Res* 2015; 9: GC01.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/14471.6855>
PMid:26673680 PMCid:PMC4668434
- [5] Zahedi AS, Akbarzadeh M, Sedaghati-Khayat B, Seyedhamzehzadeh A, Daneshpour MS. GCKR common functional polymorphisms are associated with metabolic syndrome and its components: a 10-year retrospective cohort study in Iranian adults. *Diabetol Metab Syndr* 2021; 13: 1-10.
<https://doi.org/10.1186/s13098-021-00637-4>
PMid:33602293 PMCid:PMC7890822
- [6] Alharbi KK, Abudawood M, Khan IA. Amino-acid amendment of Arginine-325-Tryptophan in rs13266634 genetic polymorphism studies of the SLC30A8 gene with type 2 diabetes-mellitus patients featuring a positive family history in the Saudi population. *J King Saud Univ* 2021; 33: 101258.
<https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101258>
- [7] Daneshpour MS, Hedayati M, Sedaghati-Khayat B, Guity K, Zarkesh M, Akbarzadeh M, et al. Genetic identification for non-

والدین نتایج مشابهی با مطالعات پیشین یافت شد. اگرچه در این مطالعه انتقال والدین به طور جداگانه برای والدین محاسبه نشده است اما از نظر اثبات انتقال والدین، این مطالعه با مطالعات قبلی مطابقت داشته است.

تحلیل این مطالعه با استخراج اولین اطلاعات ثبت شده از مطالعه هم‌گروهی مبتنی بر خانواده ایرانی از سال ۱۹۹۹ انجام شده است. محدودیت‌های این نوع تحقیقات در این است که ارائه یک نمونه بزرگ برای دستیابی به توان آماری بالا چالش‌برانگیز، پرهزینه و از نظر محاسباتی گران است. از طرف دیگر انجام پیش‌پردازش‌های مناسب و تصحیح چنین مجموعه داده‌هایی از مشکلات رایج آن‌هاست. اگرچه از دو روش کلاسیک و بیزی برای برآورد دقیق وراثت‌پذیری در جمعیت ایران استفاده شده است، اما این برآورد یک وراثت‌پذیری مبتنی بر خانواده (Family-based heritability) است و نسبت واریانس افزایشی با همان وراثت‌پذیری خاص که در این مطالعه مدنظر است را بیش‌برآورد کرده است. بنابراین، توصیه می‌شود در مطالعات آینده تا با استفاده از روش‌های آماری دیگر وراثت‌پذیری مبتنی بر ژنوم (Genome-based heritability) و مبتنی بر SNP (SNP-based heritability) نیز در این جمعیت برآورد شود [۴۸،۴۷] و از آن‌جا گزارشی مبتنی بر برآورد مقدار وراثت‌پذیری گم‌شده در جمعیت ایرانی ارایه گردد. محدودیت دیگر این مطالعه این بود که گروه افراد پیش-دیابتی در جزو افراد سالم در نظر گرفته شدند. دلیل این موضوع دو چیز بود. اول این‌که بر اساس تعریف ذکر شده از دیابت این تعریف افراد را در دو گروه سالم و بیمار تقسیم‌بندی کرد و دوم این‌که در صورتی که این افراد را حذف می‌کردیم با کاهش حجم نمونه روبرو می‌شدیم.

یافته برجسته این تحقیق این بود که وراثت‌پذیری بیماری دیابت نوع دو با الگوی چندژنی در جمعیت ایران بیش‌تر از میانگین جهانی است. این تحقیق هم‌چنین نشان داد که بیماری دیابت نوع دو به طور یکسان به خواهر و برادر منتقل می‌شود و از لحاظ سابقه خانوادگی عامل ابتلای والدین، مهم‌ترین عامل خطر ابتلا به این بیماری است. نتیجه این مطالعه نشان می‌دهد که در سیاست‌گذاری نظام سلامت بهتر است سطح پیشگیری را از سطح فردی به سطح خانواده تغییر داد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله در ابتدا از همکاری کلیه شرکت‌کنندگان و کارکنان مطالعه‌ی قند و لیپید تهران (TLGS) کمال تشکر و قدردانی را داریم. هم‌چنین از همکاران واحد ژمیران پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز برای همکاری در تهیه‌ی این مقاله نیز صمیمانه تشکر می‌کنیم. از حمایت علمی و مالی شرکت

- [23] Rainer J, Taliun D, D'Elia Y, Pattaro C, Domingues FS, Weichenberger CX. FamAgg: an R package to evaluate familial aggregation of traits in large pedigrees. *Bioinformatics* 2016; 32: 1583-1585.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw019>
PMid:26803158 PMCID:PMC4866523
- [24] Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2013.
- [25] Ramezankhani A, Harati H, Bozorgmanesh M, Tohidi M, Khalili D, Azizi F, et al. Diabetes mellitus: findings from 20 years of the Tehran lipid and glucose study. *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16.
<https://doi.org/10.5812/ijem.84784>
- [26] Zhao JH. gap: Genetic analysis package. *J Stat Softw* 2007; 23: 1-18.
<https://doi.org/10.18637/jss.v023.i08>
- [27] Akbarzadeh M, Dehkordi SR, Roudbar MA, Sargolzaei M, Guity K, Sedaghati-Khayat B, et al. GWAS findings improved genomic prediction accuracy of lipid profile traits: Tehran Cardiometabolic Genetic Study. *Sci Rep* 2021; 11: 1-9.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-85203-8>
PMid:33707626 PMCID:PMC7952573
- [28] de Los Campos G, Vazquez AI, Fernando R, Klimentidis YC, Sorensen D. Prediction of complex human traits using the genomic best linear unbiased predictor. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003608.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003608>
PMid:23874214 PMCID:PMC3708840
- [29] Gelman A, Rubin DB. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat Sci* 1992; 7: 457-472.
<https://doi.org/10.1214/ss/1177011136>
- [30] Ziegler A, König IR, Pahlke F. A Statistical Approach to Genetic Epidemiology: Concepts and Applications, with an E-learning platform. John Wiley & Sons; 2010.
<https://doi.org/10.1002/9783527633654>
- [31] Go RC, Elston RC, Kaplan EB. Efficiency and robustness of pedigree segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1978; 30: 28.
- [32] Zavala C, Morton NE, Rao DC, Lalouel JM, Gamboa IA, Tejeda A, et al. Complex segregation analysis of diabetes mellitus. *Hum Hered* 1979; 29: 325-333.
<https://doi.org/10.1159/000153067>
PMid:511188
- [33] Green A, Morton NE, Iselius L, Svejgaard A, Platz P, Ryder LP, et al. Genetic studies of insulin-dependent diabetes mellitus: segregation and linkage analyses. *Tissue Antigens* 1982; 19: 213-221.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1982.tb01442.x>
PMid:6979813
- [34] Turner RC, Hattersley AT, Shaw JT, Levy JC. Type II diabetes: clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes* 1995; 44: 1-10.
<https://doi.org/10.2337/diab.44.1.1>
<https://doi.org/10.2337/diabetes.44.1.1>
PMid:7813802
- [35] Hanson RL, Elston RC, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Segregation analysis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians: evidence for a major-gene effect. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 160.
- [36] Ramezankhani A, Guity K, Azizi F, Hadaegh F. Sex differences in the association between spousal metabolic risk factors with incidence of type 2 diabetes: a longitudinal study of the Iranian population. *Biol Sex Differ* 2019; 10: 1-8.
<https://doi.org/10.1186/s13293-019-0255-5>
PMid:31439024 PMCID:PMC6704543
- [37] Swan HJC. The framingham offspring study: A commentary. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 13B-17B.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)80065-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)80065-0)
- [38] Lyssenko V, Groop L, Prasad RB. Genetics of type 2 diabetes: it matters from which parent we inherit the risk. *Rev Diabet Stud RDS* 2015; 12: 233.
<https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.233>
PMid:27111116 PMCID:PMC5275752
- [39] Uusitupa MI, Stančáková A, Peltonen M, Eriksson JG, Lindström J, Aunola S, et al. Impact of positive family history and genetic risk variants on the incidence of diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2011; 34: 418-423.
<https://doi.org/10.2337/dc10-1013>
PMid:20980412 PMCID:PMC3024360
- communicable disease: Findings from 20 years of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Endocrinol Metab* 2018; 16: e84744.
- [8] Gopalakrishnan S, Geetha ARU. Study on the impact of family history of diabetes among type 2 diabetes mellitus patients in an urban area of Kancheepuram district, Tamil Nadu. *Int J Commun Med Public Health* 2017; 4.
<https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20174819>
- [9] Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history-more important than ever. *N Engl J Med* 2004; 351: 2333-2336.
<https://doi.org/10.1056/NEJMs042979>
PMid:15564550
- [10] Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F. Epidemiologic study of familial type 2 diabetes in Tehran. *J Adv Pharm Technol Res* 2018; 9: 56.
https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_228_18
PMid:30131938 PMCID:PMC6078007
- [11] Whitford DL, McGee H, O'Sullivan B. Will people with type 2 diabetes speak to family members about health risk? *Diabetes Care* 2009; 32: 251-253.
<https://doi.org/10.2337/dc08-1200>
PMid:19017768 PMCID:PMC2628688
- [12] Balkau B, Roussel R, Wagner S, Tichet J, Froguel P, Fagherazzi G, et al. Transmission of Type 2 diabetes to sons and daughters: the DESIR cohort. *Diabet Med* 2017; 34: 1615-1622.
<https://doi.org/10.1111/dme.13446>
PMid:28792638
- [13] Prasad RB, Groop L. Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)* 2015; 6: 87-123.
<https://doi.org/10.3390/genes6010087>
PMid:25774817 PMCID:PMC4377835
- [14] Doustmohamadian S, Kia NS, Fatahi S. Associated factors of poor glycemic control in Iranian diabetic patients TT. *Koomesh* 2021; 23: 372-378. (Persian).
<https://doi.org/10.52547/koomesh.23.3.372>
- [15] Alharbi KK, Al-Sulaiman AM, Bin Shedaik MK, Al-Shangiti AM, Marie M, Al-Sheikh YA, et al. MTNR1B genetic polymorphisms as risk factors for gestational diabetes mellitus: a case-control study in a single tertiary care center. *Ann Saudi Med* 2019; 39: 309-318.
<https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.309>
PMid:31580701 PMCID:PMC6832319
- [16] Yap CX, Sidorenko J, Wu Y, Kemper KE, Yang J, Wray NR, et al. Dissection of genetic variation and evidence for pleiotropy in male pattern baldness. *Nat Commun* 2018; 9: 1-12.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07862-y>
PMid:30573740 PMCID:PMC6302097
- [17] Yang J, Zeng J, Goddard ME, Wray NR, Visscher PM. Concepts, estimation and interpretation of SNP-based heritability. *Nat Genet* 2017; 49: 1304-1310.
<https://doi.org/10.1038/ng.3941>
PMid:28854176
- [18] Konigsberg LW. Quantitative variation and genetics. In: *Human Biology: An Evolutionary and Biocultural Perspective: Second Edition*. John Wiley Sons 2012; p. 143-73.
<https://doi.org/10.1002/9781118108062.ch5>
- [19] Daneshpour MS, Fallah MS, Sedaghati-Khayat B, Guity K, Khalili D, Hedayati M, et al. Rationale and design of a genetic study on cardiometabolic risk factors: protocol for the Tehran cardiometabolic genetic study (TCGS). *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e28.
<https://doi.org/10.2196/resprot.6050>
PMid:28232301 PMCID:PMC5344981
- [20] Azizi F, Madjid M, Rahmani M, Emami H, Mirmiran P, Hadjipour R. Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): rationale and design. 2000. (Persian).
- [21] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221-228.
<https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>
PMid:31853556
- [22] Elston RC, Gray-McGuire C. A review of the Statistical Analysis for Genetic Epidemiology (SAGE) software package. *Hum Genomics* 2004; 1: 1-4.
<https://doi.org/10.1186/1479-7364-1-6-456>
PMid:15607000 PMCID:PMC3500199

- among Omanis. *Oman Med J* 2014; 29: 51.
<https://doi.org/10.5001/omj.2014.11>
 PMid:24498483 PMCID:PMC3910414
- [45] Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO. Familial aggregation of T2DM among Arab diabetic population. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2012; 32: 90-92.
<https://doi.org/10.1007/s13410-012-0071-5>
- [46] Asamoah EA, Obirikorang C, Acheampong E, Annani-Akollor ME, Laing EF, Owiredu EW, et al. Heritability and genetics of type 2 diabetes mellitus in sub-saharan africa: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2020; 2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/3198671>
 PMid:32685554 PMCID:PMC7352126
- [47] Yang J, Benyamin B, McEvoy BP, Gordon S, Henders AK, Nyholt DR, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nat Genet* 2010; 42: 565-569.
<https://doi.org/10.1038/ng.608>
 PMid:20562875 PMCID:PMC3232052
- [48] Akbarzadeh M, Moghimbeigi A, Morris N, Daneshpour MS, Mahjub H, Soltanian AR. A Bayesian structural equation model in general pedigree data analysis. *Stat Anal Data Min ASA Data Sci J* 2019; 12: 404-411.
<https://doi.org/10.1002/sam.11434>
- [40] Li JK, Ng MC, So WY, Chiu CK, Ozaki R, Tong PC, et al. Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 46-52.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.577>
 PMid:16021651
- [41] De Silva SN, Weerasuriya N, De Alwis NM, De Silva MW, Fernando DJ. Excess maternal transmission and familial aggregation of Type 2 diabetes in Sri Lanka. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 173-177.
[https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(02\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(02)00152-3)
 PMid:12413776
- [42] Rahim M, Rahim M, Rahim M, Sharafat S, Shaikh Z, Mamsa S, et al. Maternal and paternal transmission of diabetes: influence of nutritional factors. *J Diabetes Metab* 2015; 6.
<https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000504>
- [43] Anokute CC. Suspected synergism between consanguinity and familial aggregation in type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *J R Soc Health* 1992; 112: 167-169.
<https://doi.org/10.1177/146642409211200403>
 PMid:1433147
- [44] Al-Sinani S, Al-Shafae M, Al-Mamari A, Woodhouse N, Al-Shafie O, Hassan M, et al. Familial clustering of type 2 diabetes

Type 2 diabetes heritability in the Tehran families: Tehran cardiometabolic genetic study

Mahdi Akbarzadeh (Ph.D)¹, Danial Habibi (Ph.D student)¹, Nadia Alipour (Ph.D student)¹, Parisa Riahi (M.Sc)¹, Azra Ramezankhani (Ph.D)², Fereidoun Azizi (Ph.D, M.D)³, Maryam S Daneshpour (Ph.D)^{*1}

1- Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Prevention of Metabolic Disorders Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Endocrine research center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21 22432500 daneshpour@sbmu.ac.ir

Received: 21 Nov 2021; Accepted: 16 Feb 2022

Introduction: Type 2 diabetes, as a complex disorder, is one of the most prevalent endocrine disorders. Importantly, the extent of familial aggregation and heritability in Iran is unknown. The aim of the present study was to determine type 2 diabetes heritability in the Tehran families.

Materials and Methods: The current research comprises 1691 diabetic and 12050 non-diabetic individuals over 20 years who are participants in the Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). In this research, the BGLR, gap, and S.A.G.E tools were used to conduct familial aggregation, family-based heritability, and segregation analysis.

Results: Out of 13741 subjects, 45% were female, and 55% were male in 2594 constituent pedigrees. The results of intra-family correlation showed that there is a higher correlation among siblings ($ICC_{brother-sister} = 0.26$, $ICC_{brother-brother} = 0.16$, $ICC_{sister-sister} = 0.14$) than mother-offspring ($ICC_{mother-offspring} = 0.13$) followed by father-son ($ICC_{father-son} = 0.05$). Besides, the results of logistic regression showed that the chances of developing diabetes are higher in people whose at least one parent had diabetes ($OR=4.16$). The heritability rate in this population was about 65% ($SE=0.034$). The segregation analysis showed that type 2 diabetes in this community follows a polygenic pattern.

Conclusion: The heritability of type 2 diabetes with a polygenic pattern in Iran is higher than the global average. Type 2 diabetes is transmitted equally to siblings, and in terms of family history, parents are the most important risk factor for the disease. According to the findings of this research, it is recommended to shift the level of prevention from the individual to the family level in society when making health-system policy decisions.

Keywords: Type 2 diabetes, Heritability, Familial Aggregation, Mode of Inheritance