



QANDLI DABETNING GENETIK ASPEKTLARI

Orifova Munisa Hasan qizi¹,
Suyunova Dilshoda Sherzod qizi²,
Ne'matov Shohruh Donyor ug'li³,
Toshpulatova E'zoza Suyun qizi⁴,
Berdiyev Javohir Shokir ug'li⁵

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti.

<https://www.doi.org/10.37547/ejmns-v03-i02-p1-19>

ARTICLE INFO

Received: 30th January 2023

Accepted: 09th February 2023

Online: 10th February 2023

KEY WORDS

ABSTRACT

Genom bo'yicha o'tkazilgan tadqiqot natijalarining deyarli to'rttdan biri endokrinologik kasalliklar va ularning xususiyatlari bilan bog'liq. Ushbu kashfiyotlar hali klinik yordamga jiddiy ta'sir ko'rsatmagan bo'lsa-da, genetika ertangi kunning dori maqsadlarini ta'minlash orqali katta ta'sir ko'rsatadi, eksperimental va bioinformatika yutuqlari gen kashfiyotida dori ishlab chiqarishgacha bo'lgan vaqtni qisqartiradi. Umumiy endokrin kasallikning kichik turi uchun genetik ma'lumotlardan foydalanish, aniqrog aytganda ularni oldini olish va davolash imkonini beradi. Kelajakdagi yutuqlar bizga DNKning harflar qatori sifatidagi an'anaviy ko'rinishidan uzoqlashishga imkon beradi, bu bizga "yo'qolgan merosxo'rlik" ning ko'p qismini tushuntirib beradigan yuqori tartibli tuzilmani o'rganishga imkon beradi.

O'z tadqiqoti Insulin geni Langergans orolchalarining b-hujayralarida ifodalangan. Preproinsulin granulyar endoplazmatik retikulumdagi insulin mRNK dan sintezlanadi va Golji apparatiga yetkaziladi. Unda bir qator proteolitik reaksiyalar natijasida yetuk insulin va C-peptid (terminal peptid) hosil bo'ladi. Yetuk insulin va C-peptid sekretor granulalarda to'planadi va fiziologik stimulyatsiyadan keyin ekvimolyar miqdorda chiqariladi. Shunday qilib, C-peptid darajasi b-hujayralar funksiyasini aks ettiradi: 1-toifa diabetda (1-toifa diabetes mellitus) ularning sonining kamayishi yoki insulinga chidamli giperinsulinemiyaning kuchayishi natijasida kamayadi. 1-toifa diabetning patogenezi autoimmun kasallik bo'lib, unda Langergans orolchalari asosan immun tizimining effektor hujayralari tomonidan yo'q qilinadi. I-toifa diabet ko'pincha bolalikda rivojlanadi, balog'at yoshida namoyon bo'ladi va yosh bilan o'sib boradi. Kasallik har qanday yoshda rivojlanishi mumkin, shuning uchun "balog'atga etmagan diabet" atamasi endi eskirgan. Bundan tashqari, "insulinga bog'liq - diabetes mellitus" ham diabetning zamonaviy tasnifidan chiqarildi. Sabab insulinga qaramlik kasallikning doimiy belgisi emasligidir. Biroq, 1-toifa diabet bilan og'rikan bemorlarning ko'pchiligining omon qolishi insulinga bog'liq; insulinsiz ularda ketoatsidoz va koma kabi jiddiy metabolik kasalliklar rivojlanadi. Idiopatik tipdagi DM ning kam uchraydigan shakli tasvirlangan, unda lezyonning autoimmun xususiyati yo'q. Quyida tipik immun vositali I-toifa



diabet tasvirlangan. Ko'pgina autoimmun kasalliklarda bo'lgani kabi, 1-toifa diabetning patogenezi genetik moyillik va atrof-muhit omillari katta rol o'ynaydi. Genetik moyillik: epidemiologik tadqiqotlar monozigotali egizaklar o'rtasida kasallikning dizigotali egizaklarga nisbatan yuqori muvofiqligini ko'rsatdi, bu 1-toifa diabetning genetik asosini ko'rsatadi. Genomik munosabatlarni o'rganishda I va II turdagi DM uchun xos bo'lgan bir nechta gen lokuslari aniqlangan. Hozirgi vaqtda kamida 12 ta shunday lokuslar ma'lum, ulardan eng muhimi 6p21 xromosomadagi HLA (inson leykotsit antigeni) lokusidir (HLA lokusi ~ 50% rivojlanishiga hissa qo'shadi, DM I tipidagi holatlar). Qo'shma Shtatlarda 1-toifa DM bilan og'riq oq tanli odamlarning 90-95 foizi HLA-DR3 yoki HLA-DR4 gaplotiplariga ega, ular DM bo'lmagan odamlarning atigi 40 foizida uchraydi. Bundan tashqari, I turdagi DM bilan og'riq bemorlarning 40-50% DR3 / DR4 uchun geterozigotadir, bu DM bo'lmagan shaxslarning atigi 5 foizida kuzatiladi. DQ8 gaplotipi bilan birgalikda DR3 yoki DR4 gaplotipiga ega bo'lgan shaxslar (bu DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 allellariga to'g'ri keladi) aka-uka va opa-singillarda I turdagi DM rivojlanishining juda yuqori xavfi bilan tavsiflanadi (bir xil ota-onaning avlodlarini bildiradi). HLA tizimining polimorfizmlari xromosomalarning peptid bog'lovchi zonalari yaqinida yoki ularda joylashgan. Bu kasallik bilan bog'liq allellar antigenlar sifatida ishlaydigan molekularning sintezini kodlanishiga olib keladi. Bugungi kunga kelib, HLA tizimining kasallik bilan bog'lanishi aniq HLA molekularining antigenlar sifatida to'g'ridan-to'g'ri harakat qilish qobiliyatini aks ettiradimi yoki HLA tizimi T hujayralarini tanlash va bardoshlilikini ta'minlaydimi, bu aniq emas. HLA bo'lmagan ba'zi genlar ham DM I turiga sezuvchanlikni aniqlaydi. Kasallik bilan bog'liq bo'lgan birinchi aniqlangan gen, lekin asosiy gistokompozitsiya kompleksi (MHC) tizimiga kirmaydi, bu promotor mintaqada o'zgaruvchan sonli tandem takrorlanishiga ega bo'lgan insulin geni hisoblanadi. Ushbu genning kasallik bilan bog'lanish mexanizmi noma'lum, ammo HLA bo'lmagan gen polimorfizmlari timusdagi insulin ifodasi darajasiga ta'sir qilishi va shu bilan insulin-reaktiv T hujayralarining tanlanishi va inaktivatsiyasini buzishi mumkin. Polimorfizmlari Hashimoto tiroiditi bilan bog'liq bo'lgan CTLA4 va PTPN22 genlari ham I turdagi DMga moyillik bilan bog'liq. CTLA-4 va PTPN-22 oqsillari T-hujayra reaksiyasini bostiradi, ularning funktsional faolligini buzadigan polimorfizmlar T-hujayralarining haddan tashqari faollashishiga yordam beradi. Ushbu oqsillarning kasallikning rivojlanishiga ta'sir qilishning boshqa mexanizmi bormi, degan savol ochiq qolmoqda. Yaqinda kashf etilgan polimorfizm CD25 genining polimorfizmi bo'lib, u IL-2 retseptorining a-zanjirining sintezini kodlaydi. Taxminlarga ko'ra, ushbu polimorfizm retseptorlari faolligining pasayishiga olib keladi, bu tartibga soluvchi T hujayralarining funktsional faolligini saqlashning kalitidir. I turdagi DMda xromosomalarning turli hududlarida ko'plab boshqa o'ziga xos lokuslar aniqlangan, ammo ta'sirlangan genlar aniqlanmagan. II turdagi qandli diabetning patogenezi. Genetik moyillikning qo'shimcha dalillari kamida 12 ta o'ziga xos lokusning gen assotsiatsiyasini keng miqyosda o'rganish jarayonida topilgan. Funktsiya bilan bog'liq bo'lgan genlarning polimorfizmlari (b-hujayralar va insulin sekretsiyasi) II turdagi diabet rivojlanish xavfini oshiradi. Eng xarakterli va takrorlanadigan assotsiatsiya 10q xromosomasida sintezini kodlaydigan 2-faktor (TCF7L2) kabi 7-transkripsiya omiliga ta'sir qiladi. WNT signalizatsiya yo'lining transkripsiya omili I turdagi diabetdan farqi II turdagi diabet HLA-CTLA4 ning immun tolerantligi va regulyatsiyasi bilan bog'liq bo'lgan genlar bilan bog'liq emas va autoimmun asosga ega emas. II turdagi



diabet uchun metabolik kasalliklar kamayadi. Periferik to'qimalarning insulina sezgirligi (insulin qarshiligi); insulin qarshiligi va giperglikemiya fonida insulinning etarli darajada sekretsiyasi yo'qligi bilan namoyon bo'ladigan b-hujayralar va diabetning dastlabki bosqichlarida giperinsulinemiya kuzatiladi. PPAR γ genining kamdan-kam uchraydigan mutatsiyalari uning funksiyasining jiddiy buzilishi bilan birga DM ning monogen shaklini rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Qandli diabetning monogen shakllarining patogenezi. DMning genetik sabablari kamdan-kam bo'lsa-da, ularni o'rganish kasallik haqidagi tushunchamizni sezilarli darajada yaxshilaydi. DM ning monogen shakllari DM I va II turlarida alohida tasniflanadi. Quyida muhokama qilinganidek, DM ning monogen shakllari b-hujayralarning birlamchi disfunktsiyasi yoki insulindan insulin retseptoriga signal uzatilishining buzilishi natijasida yuzaga keladi. b-hujayralarning genetik disfunktsiyasi. Qandli diabet bilan og'riqan bemorlarning 1-2 foizida b-hujayralarning birlamchi disfunktsiyasi mavjud bo'lib, ularning soni yo'qolmaydi yoki insulin sekretsiyasi jarayoni o'zgarmaydi. DM ning ushbu monogen shaklining sabablari geterogen genetik kasalliklar bo'lib, ular quyidagilar bilan tavsiflanadi: yuqori penetratsion irsiy autosomal dominant; erta boshlanishi (25 yoshgacha va hatto neonatal davrda), II turdagi diabetdan farqli o'laroq, bemorlarning ko'pchiligi 40 yildan keyin rivojlanadi; semirishning yetishmasligi; b-hujayralarga autoantikorlarning yetishmasligi. Genetik geterogenlik tufayli kasallikning alomatlari yengil doimiy giperglikemiyadan insulin yuborishni talab qiladigan og'ir diabetga qadar o'zgarib turadi. DM ning monogen shakllarining eng katta va kichik guruhi an'anaviy ravishda 2-toifa DM va yosh bemorlarda rivojlanishi bilan ba'zi o'xshashliklari tufayli yoshlarda katta yoshli diabetes mellitus (MODY) deb nomlanadi. MODY 6 gendan birining gemizigota mutatsiyasidan kelib chiqishi mumkin, bu funksiyaning yo'qolishi bilan birga keladi. MODY2 patogenezida ishtirok etadigan glyukokinaza - bu fosfatning ATP dan glyukozaga o'tishini katalizlovchi ferment (glyukoza almashinuvi siklidagi birinchi va tezlikni cheklovchi reaksiya). b-hujayrali glyukokinaza glyukozaning glikolitik siklga kirishini nazorat qiladi, bu oxir-oqibat insulin sekretsiyasi bilan bog'liq hisoblanadi. GCK genidagi mutatsiyalar glyukoza sezgirligi chegarasini oshiradi, bu esa insulinning chiqarilishini va ochlikdagi qondagi glyukoza miqdorini (irsiy yengil ochlik giperglikemiyasi) biroz ko'payishini keltirib chiqaradi. GCK gen mutatsiyasiga ega bo'lgan ayollarning ~ 50% homiladorlik qandli diabetini rivojlantiradi (homiladorlik davrida glyukoza bardoshligining har qanday darajasi). GCK genidagi mutatsiyalar homiladorlik qandli diabetga chalingan ayollarning 2-5 foizida, shuningdek, diabet bilan og'riqan bemorlarning birinchi navbatdagi qarindoshlarida mavjud. MODYdagi qolgan 5 mutant gen b-hujayralarda insulinning ifodalanishini va bu hujayralar sonini boshqaradigan transkripsiya omillari sintezini kodlaydi. Bunday omillardan biri, IPF1 (shuningdek, PDX1 deb ham ataladi) oshqozon osti bezi rivojlanishida katta rol o'ynaydi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda doimiy qandli diabet (yangi tug'ilgan chaqaloqlarda vaqtinchalik giperglikemiyadan farqlash uchun) ATP sezgir kaliy kanalining Kir6.2 va SUR1 subbirliklari sintezini kodlaydigan KCNJ11 va ABCC8 genlaridagi mutatsiyalar natijasida rivojlanadi. Ushbu kanalning inaktivatsiyasi hujayra membranasining depolarizatsiyasi va b-hujayralar tomonidan insulin sekretsiyasi uchun zarurdir. KCNJ11 va ABCC8 genlaridagi mutatsiyalar tartibga solinmagan kaliy kanali faollashuviga, membrananing giperpolarizatsiyasiga va gipoinsulin bilan DM ga olib keladi. Insulin ta'sirining genetik



buzilishlari. Kamdan kam hollarda giperinsulinemiya va diabet (insulinga chidamlilik A turi) rivojlanishi bilan kechadigan kuchli insulin qarshiligi insulin retseptorlari genidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi, bu retseptorning sintezi va uning 2-insulin bilan bog'lanish jarayoni sodir bo'ladi yoki tirozin kinaza retseptorlari faoliyati o'zgaradi. Bunday bemorlarda ko'pincha baxmal, giperpigmentatsiyalangan teri (akaitokeratoderma) mavjud. A tipidagi insulin qarshiligi bo'lgan ayollarda ko'pincha polikistik tuxumdon sindromi va androgen darajasi ko'tariladi. Lipoatrofik qandli diabet asosan teri osti yog' qatlamida yog' to'qimalarining yo'qolishi bilan giperglikemiya bilan tavsiflanadi. Bu kam uchraydigan irsiy kasallik insulin qarshiligi, gipertrigliseridemiya, akantoz keratodermiya va jigarda lipidlarning anormal cho'kishi (jigar yog'i yoki jigar steatozi) bilan namoyon bo'ladi. Lipoatrofik DMning ko'plab turlari tavsiflangan, ular turli xil mutatsiyalar tufayli yuzaga keladi. Yadrodagi yovvoyi turdagi PPARy funksiyasini buzadigan PPARg ning DNK-bog'lash sohasidagi dominant-salbiy mutatsiyalari bo'lgan bemorlarda kuchli insulin qarshiligi rivojlanadi. Eng keng tarqalgan PPARg polimorfizmlari II turdagi diabet rivojlanishiga moyillik bilan bog'liq. PPARy ga dori ta'sirining ehtimoli insulin sezgirligini oshirishga qaratilgan DM uchun istiqbolli davolashdir. Biz qandli diabet (AQSh aholisining 9 foiziga ta'sir qiladi) kabi eng keng tarqalgan endokrin kasalliklarga e'tibor qaratamiz. GWAS (keng ko'lamlı genetik epidemiologik tadqiqotlar) endokrin kasalliklarni davolash uchun kelajakdagi dori vositalarini ishlab chiqish uchun asos bo'ladi. GWAS tomonidan aniqlangan sezuvchanlik genlarining bir qismi ertangi kunning dori maqsadlari bo'lib xizmat qiladi. II turdagi DM misoli buni ko'rsatadi. GWAS II turdagi DM uchun taxminan 90 lokusni, ochlik glyukozasi uchun 40 lokusni va ochlik insulinini uchun 20 lokusni aniqladi. Ushbu tadqiqotlarda aniqlangan ikkita lokus, PPARg (peroksizoma proliferatori bilan faollashtirilgan retseptor) va ABCC8/KCNJ11 (ATP-bog'lovchi kassetada, C subfamily [CFTR/MRP], a'zo 8 va kaliy kanali, J subfamily ichki tuzatish, a'zo 11), mos ravishda tiazolidindion va sulfoniluriya maqsadlari uchun kod. Ekzoma variantlariga qaratilgan keng ko'lamlı tadqiqot GLP1R (glyukagonga o'xshash peptid 1 retseptorlari) ning ochlik glyukozasi va II turdagi DM bilan bog'liq noto'g'ri variantini aniqladi. Ushbu retseptor GLP-1 analoglarining (masalan, eksenatid, liraglutid, dulaglutid, albiglutid) maqsadi hisoblanadi. II turdagi DM uchun bizda preparatning molekulyar maqsadini kodlovchi genning kashf etilishidan oldin (keng miqyosdagi genetik assotsiatsiyani o'rganish orqali) preparatning uchta misoli bor. Bu FDA tomonidan tasdiqlangan diabetga qarshi dorilarning (insulinlar, sulfoniluriya preparatlari, biguanidlar, tiazolidinedionlar, a-glyukozidaza ingibitorlari, meglitinidlar, GLP-1 analoglari, dipeptidil peptidaz IV ingibitorlari, solidin IV analoglari) 25% (12 tadan uchta) ini tashkil qiladi. Glyukoza kotransporter 2 ingibitorlari, tez chiqariladigan bromokriptin va kolesevelam). Bu dorilar hali ishlab chiqilmagan dunyoni tasavvur qilish mumkin; ularning molekulyar maqsadlarini genetik identifikatsiyalash ushbu yuqori samarali agentlarni ishlab chiqishda birinchi qadam bo'lishi mumkin. Zamonaviy antidiabetik vositalarga qaratilgan 102 genning yo'llarini tahlil qilish GWAS II tipidagi DM lokuslarining boyitilganligini aniqladi. Yuqorida aytib o'tilganidek, bugungi kunda bizda II turdagi DM va ular bilan bog'liq miqdoriy belgilar uchun 150 ga yaqin joy mavjud. Bu potensial dori maqsadlariga ega bo'lgan boy resursni ifodalaydi. Agar bugungi antidiabetik dorilarning uchta toifasi uchun maqsad 150 ta lokus orasida topilsa, qolgan lokuslarning ba'zilari ertangi dorilar uchun nishon bo'lib qolishi mumkin. Bugungi kunda bizda diabetga



qarshi dorilarni ishlab chiqishning uchta misoli mavjud (sulfonilurealar [SA], tiazolidinedionlar [TZD] va GLP-1 [GA] agonistlari), ular to'g'ridan-to'g'ri molekulyar tizimlarini (KCNJ11, PPARG, GLP1R) kodlaydigan GWAS genlarini aniqlashdan oldin buyuriladi. II turdagi DM, ochlik glyukozasi va ochlik insulini uchun taxminan 150 ta gen (va hali kashf qilinmagan) diabetga qarshi dori-darmonlarni kelajakda ishlab chiqish uchun boy manba bo'lib xizmat qiladi. Tadqiqotchilar kelajakda kasallik holatlarini subklassifikatsiya qilish uchun genetikadan ko'proq foydalanishlarini ko'rishimizga umid qilmoqdamiz. Bu turli xil patofiziologiyaga ega bo'lishi mumkin bo'lgan geterogen sharoitlarda zarur. Bugungi kunda biz DM I turi (insulin yetishmovchiligiga olib keladigan b-hujayralarning yo'q qilinishi bilan tavsiflanadi) va 2-toifa diabet (giperinsulinemiya uchun yetarli darajada kompensatsiyalanmagan insulin qarshiligi) bo'linishini tabiiy deb bilamiz. To'g'ri terapiyani tanlash uchun bemor qanday turdagi diabetga ega ekanligi judayam muhim. Ko'p yillar oldin, patofiziologiya bo'yicha bilimlar paydo bo'lishidan oldin, giperglikemiya bilan og'rigan barcha bemorlar birgalikda diabetga chalingan va xuddi shunday davolashgan. O'sha paytda insulin diabetning yagona davosi edi. O'sha paytda Ximsvort HP ta'kidlaganidek, giperglikemiya bilan og'rigan ba'zi bemorlar insulinga javob bermasligini, boshqalari esa yo'qligini tan olish muhim edi. Qandli diabetning ikki turi mavjudligi uzoq vaqtdan beri klinik farqlarga (masalan, boshlanish yoshi, semirishning mavjudligi) asoslangan holda shubha qilingan. GWAS natijalari bu ikki xil kasallik ekanligi haqidagi nazariyani qo'llab-quvvatladi, chunki I toifadagi DM va II turdagi DM ning ko'p joylari o'rtasida juda kam o'xshashlik mavjud. Agar klinik farqlar ahamiyatli bo'lmasa, biz keyingi subklassifikatsiya uchun genetikaga murojaat qilishimiz mumkin. Qandli diabetda, autoimmun bo'lmagan I turdagi diabet, kattalardagi yashirin autoimmun diabet (LADA), II turdagi diabetga chalingan nozik odamlar va ketoza moyil bo'lgan II turdagi diabet. Biz allaqachon genetik subklassifikatsiyaning diabetning noyob monogen shakllariga, masalan, kattalardagi 3-toifa diabetga (HNF1A da mutatsiyaga uchragan) va doimiy neonatal diabetning ba'zi shakllariga katta ta'sirini ko'rdik, ular uchun sulfoniluriya bilan davolash insulinga qaraganda ancha samarali. Qandli diabetning keng tarqalgan shakllariga kelsak, Amerika Diabet Assotsiatsiyasining 75-ilmij sessiyasida taqdim etilgan bir qator maqolalar kelajakdagi genetik ma'lumotlardan muntazam klinik sharoitlarda foydalanishni bashorat qildi. 1-toifa DMning 30 turiga asoslangan genetik xavfni baholash 20-40 yoshdagi yoshlarda 1-toifa va 2-toifa DM o'rtasidagi farqni aniqlashga imkon berdi. Neonatal diabetga chalingan chaqaloqlar guruhida (6 oylikdan oldin tashxis qo'yilgan) 1-toifa DM genetik xavf ko'rsatkichlari yoshlardagi va kattalardagi diabetni 1-toifa diabetdan ajrata oladi. Yoshlarda klinik jihatdan aniqlangan I turdagi diabet, LADA yoki II turdagi diabet bo'yicha I turdagi diabet va I turdagi diabetning genetik xavfini baholash aniqlandi; genetik jihatdan 1-toifa DM va LADA bilan og'rigan bemorlarni ajratib bo'lmaydigan yoki LADA 1-toifa DM va 2-toifa DM o'rtasidagi alohida holat yoki oraliq xususiyat emas, balki 1-toifa DM ning o'ziga xos ko'rinishi ekanligini ko'rsatadi. GWAS ma'lumotlari kasallikning pastki turlarini yaxshilash uchun ishlatilishi mumkin. Patofiziologik ma'lumotlarga ko'ra, PCOS bugungi kunda diabet 100 yil oldin bo'lgan joyda bo'lishi mumkin. Ushbu geterogen holat giperandrogenizm (aylanib yuruvchi androgenlar yoki androgen prekursorlari darajasining oshishi yoki girsutizm kabi klinik ko'rinishlar), oligomenoreya va polikistik tuxumdon morfologiyasi mavjudligiga asoslangan holda tashxis qilinadi. Ushbu ayollarni davolashda



tana vaznining o'zgaruvchanligi va insulin qarshiligidan hayratda qoldiradi. Aytaylik, PCOSning kamida ikkita turi mavjud. "PCOS 1-toifa" bilan og'rigan bemorlar odatda normal tana vazniga ega va LH ning FSHga nisbati ko'tariladi (klassik yuqori LH / FSH nisbati PCOS bilan og'rigan ayollarda ko'proq uchraydi). Ularning patofiziologiyasi gipotalamus-gipofiz-tuxumdon tizimining disfunktsiyasiga asoslanadi. 2-toifa PCOS bilan og'rigan bemorlar ortiqcha vaznli, semirib ketgan va insulinga chidamli bo'ladi. Bunday bemorlarda insulin qarshiligi asosiy boshlang'ich omil hisoblanadi; oshqozon osti bezi bu insulin qarshiligiga insulin sekretsiyasini oshirish orqali javob beradi. Oddiy qon glyukoza darajasini saqlaydi, u tuxumdonlarda androgen ishlab chiqarishni rag'batlantirish va SHBG darajasini bostirish, giperandrogenemiyani kuchaytiruvchi salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bugungi kunda bunday naqshli bemorlar guruhlariga bo'linadi va bir xil tarzda davolanadi, bu esa turli xil klinik javoblarga olib keladi. Ular odatda ilmiy tadqiqotlarda bo'linmaydi, bu PCOS patofiziologiyasini tushunishda muvaffaqiyatga to'sqinlik qiladi. Ikki turdagi PCOS gipotezasini sinab ko'rish uchun biz har bir kichik guruhning yetarli namuna o'lchamlarini (klinik xususiyatlar bilan belgilanadigan) va keyin har bir kichik guruhdagi GWASni to'plashimiz kerak. Agar haqiqatdan ham PCOS ning ikkita kichik turi mavjud bo'lsa, DM I va DM II uchun GWASda ko'rsatilganidek, ushbu ikkita GWAS tomonidan topilgan sezuvchanlik lokuslari to'plami juda boshqacha bo'ladi. Bu PCOS ning ikkita kichik turini rasman o'rnatishda muhim qadam bo'lib, tadqiqot ishlarini va aniqroq qilib aytganda klinik boshqaruvni osonlashtiradi. Polikistik tuxumdon sindromi (PCOS) genetik konsortsiumining xalqaro konsortsiumining yaqinda tashkil etilishi yuqorida taklif qilingan tadqiqotlarni o'tkazish imkonini beradi.

Xulosa: Umid qilamizki, kelajakda genetikaning tibbiyotdagi roli oshadi va genetik epidemiologik kashfiyotlar nafaqat endokrin kasalliklarni davolashning yangi usullarini, balki samarali profilaktik strategiyalarni ishlab chiqarilishiga olib keladi. Genetika bizni yangi dorilarga yo'naltirishi mumkin, shuningdek, bemorlar uchun to'g'ri dori-darmonlarni buyurishga yordam beradi (farmakogenetika orqali).

References:

1. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 342:301, 2000.
2. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature 447:661, 2007.
3. Todd JA, Walker NM, Cooper JD et al.: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. Nat Genet 39:857, 2007.
4. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C: MHC class II proteins and disease: a structural perspective. Nat Rev Immunol 6:271, 2006.
5. Park Y: Functional evaluation of the type 1 diabetes (T1D) susceptibility genes. Diabetes Res Clin Pract 77 Suppl 1:S110, 2007.



6. Chistiakov et al.: The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. *Immunol Lett* 118:1,2008.
7. Frayling TM: Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 8:657, 2007.
8. Zeggini E et al.: Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008.
9. Babenko AP et al.: Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355:456, 2006.
10. Gloyn AL et al.: Activating mutations in the gene encoding the ATPsensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838, 2004.
11. Murphy R et al.: Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med* 2008.
12. Stoy J et al.: Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Nat Acad Sci USA* 104:15040, 2007.
13. Liu N, Huang R, Baldacchino T, Sud A, Sud K, Khadra M, et al. Telehealth for noncritical patients with chronic diseases during the COVID-19 pandemic. *J Med Internet Res* 2020 Aug 07;22(8):e1949
14. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):303-310
15. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Almuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020 Jun;25(6):e936-e945.
16. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR, Karliner L. Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the Covid-19 pandemic. *NEJM Catalyst* 2020 May 04;1(3):1-13
17. Katzow MW, Steinway C, Jan S. Telemedicine and Health Disparities During COVID-19. *Pediatrics* 2020 Aug;146(2):e20201586