مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۹؛ دوره ۹ (شماره ۳) ۲۶۷-۲۶۰

# ارتباط چند شکلی کدون شروع ترجمه ژن گیرنده ویتامین D با ابتلای زودرس به دیابت نوع ۲ در جمعیت ایران

آرش حسین نژاد[1*]، خدیجه میرزایی[1]، پریسا شعبانی[1]، اعظم نجم افشار[1]، سلاله امامقلی پور[1]، مظاهر رحمانی[1]، باقر لاریجانی[1]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

## چکیده

**مقدمه:** نتایج مطالعات پیشین احتمال ابتلا به عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ را با کمبود ویتامین D گزارش نموده‌اند. از آنجایی که چند شکلی بر روی ژن گیرنده ویتامین D با تغییر عملکرد گیرنده بر زیست دسترسی ویتامین D تاثیر می‌گذارد، هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط چند شکلی ژن گیرنده ویتامین D با شاخص‌های مختلف متابولیسم گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

**روش‌ها:** در این مطالعه، ۱۰۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شرکت نمودند. سن ابتلا به دیابت، نمایه توده بدن، قند خون ناشتا، پروفایل چربی، سطح انسولین ناشتا و نیز HbA1C اندازه‌گیری و HOMA-IR به عنوان شاخص مقاومت به انسولین محاسبه گردید. ژنوتایپ VDR با روش PCR-RFLP تعیین شد.

**یافته‌ها:** از مجموع ۱۰۵ بیمار شرکت کننده، ۷۹/۴٪ موارد را زنان تشکیل می‌دادند (با میانگین سنی ۱۰±۵۵ سال). توزیع ژنوتایپ‌های FF، ff و Ff چند شکلی FolkI بیماران به ترتیب ۷۱/۴، ۵/۷ و ۲۲/۸ درصد بود. ابتلای زود هنگام به دیابت، نمایه توده بدنی بیش از ۲۷ و وضعیت نامطلوب کنترل قند خون در بیماران با آلل f در مقایسه با آلل F شایع‌تر بود. مقایسه بیماران با ژنوتایپ ffو Ff با FF، شیوع بالاتر چاقی، سن پایین‌تر ابتلا به دیابت، سطح بالاتر HbA1C، HOMA-IR و وضعیت نامطلوب‌تر کنترل قند خون را نشان داد (P=۰/۰۴). در بیماران با ژنوتایپ ff نسبت شانس و خطر نسبی وضعیت نامطلوب کنترل قند خون با فاصله اطمینان ۹۵٪ به ترتیب ۲/۵۴ (۱/۰۵ تا ۶/۱۷) و ۱/۶۸ (۰/۹۷ تا ۲/۸۹) برآورد گردید.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه حاضر حاکی از ارتباط چند شکلی ژن گیرنده ویتامین D با سن تشخیص دیابت و مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی است.

**واژگان کلیدی:** ژن گیرنده ویتامین D، دیابت نوع ۲، پلی‌مرفیسم، مقاومت به انسولین

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

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ – ۰۲۱، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ – ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

**تاریخ دریافت:۸۸/۱۱/۲۱** **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۹/۰۲/۱۵** **تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۳/۰۲**

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

## مقدمه

بر طبق گزارش‌های منتشر شده در سال ۲۰۰۴، شیوع دیابت در سطح جهان از ۲/۸٪ در سال ۲۰۰۰ به ۴/۴ ٪ در سال ۲۰۳۰ خواهد رسید. بر اساس این برآورد، تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۷۱ میلیون نفر در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۰ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ خواهند رسید. دیابت نوع ۲، بیماری با علل گوناگون است که با تغییر ترشح و/یا مقاومت به انسولین شناخته می‌شود. مقاومت به انسولین با اختلال سیستمیک در عملکرد انسولین باعث هیپرگلیسمی می‌شود [۱،۲].

شواهدی از ارتباط تغییرات غلظت خون و نیز مقاومت به انسولین با کمبود ویتامین D گزارش شده است. برخی شواهد بیانگر بهبود ۶۰ درصدی در حساسیت به انسولین با افزایش سطح ویتامین D از ۱۰ تا ۳۰ng/ml می‌باشند [۳،۴]؛ همچنین ارتباط بین غلظت ویتامین D و ابتلا به دیابت در سفیدپوستان غیر اسپانیایی و آمریکایی‌های مکزیکی یافت شده است، اگرچه این ارتباط در سیاه پوستان غیر اسپانیایی گزارش نشد [۵]. از سوی دیگر نشان داده شده که تجویز مکمل ویتامین D به بیماران همودیالیزی به مدت ۴ هفته باعث بهبود تحمل گلوکز و حساسیت به انسولین در این بیماران می‌شود [۶]. یافته‌های اخیر اثر ویتامین D فعال را بر گیرنده‌های انسولین از طریق افزایش سطوح mRNA آنها و تعداد گیرنده انسولینی و پاسخ سلول‌های رده U-937 پرومونوسیتیک انسانی نشان داده‌اند [۷].

عملکرد ویتامین D از طریق گیرنده‌اش انجام می‌شود که عضوی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است. ژن گیرنده ویتامین D بر روی ناحیه کروموزم ۱۲ (q12-q14) واقع شده است که حداقل ۵ ناحیه پروموتر، ۸ اگزون کد کننده پروتئین و ۶ اگزون غیر قابل ترجمه دارد [۸،۹]. این گیرنده با اتصال به ویتامین D فعال، برخی از پلی‌پپتیدها را کد می‌کند و بیان ژن را به صورت عامل رونویسی وابسته به ویتامین D تنظیم می‌نماید. این عمل از طریق اتصال به المان‌های پاسخ دهنده به ویتامین D vitamin D response (elements) که در ناحیه پروموتر ژن‌های هدف قرار دارند، انجام می‌شود [۷،۱۰]. در این زمینه، المان پاسخ به ویتامین D در پروموتر ژن گیرنده انسولین شناسایی شده که توجیهی برای القای رونویسی ژن توسط ویتامین D می‌باشد. این توجیه ممکن است واسطه ارتباط حساسیت به انسولین و ویتامین D باشد [۱۱].

نقش پلی‌مرفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D در ابتلا به دیابت نوع ۱ و ۲ در مطالعات پیشین بررسی شده است [۱۵-۱۲]. برخی مطالعات ارتباط واریانت‌های FokI و BsmI را با حساسیت به انسولین در افراد غیر دیابتی قفقازی نشان داده‌اند [۱۶]. بررسی دیگری در بنگلادش موید ارتباط پلی‌مرفیسم ژن گیرنده ویتامین D و ترشح انسولین می‌باشد [۱۷]. همچنین ارتباط FokI با احتمال ابتلا به دیابت نوع ۱ در جمعیت اوروگوئه یافت شده است [۱۲]. تبدیل نوکلوتید T به C در اگزون ۲ ژن گیرنده ویتامین D باعث تغییر محل شروع رونویسی (ATG) و استفاده از کدون شروع دیگر در موقعیت ۹ bp جلوتر بر روی ژن می‌شود. بنابراین دو واریانت ژن گیرنده ویتامین D، دو نوع پروتئین می‌توانند ایجاد نمایند؛ واریانت بلندتر با آلل f پروتئین ۴۲۷ اسیدآمینه‌ای و آلل F پروتئینی با ۳ اسیدآمینه کمتر را تولید می‌کند. این تغییر در برهمکنش فاکتور رونویسی IIB (transcriptional factor IIB) تاثیر می‌گذارد. ایزوفرم F در فرایندهای رونویسی فعال‌تر از ایزوفرم f عمل می‌نماید [۱۸،۱۹].

هر چند شواهد روشنی از تغییر عملکرد پلی‌مرفیسم‌ها وجود دارد، اما نتایج ضد و نقیضی در مورد ارتباط آن با دیابت نوع ۲ منتشر شده است [۱۶] که ممکن است به علت ناهمگن بودن افراد مورد بررسی در مطالعه و نوع متغیرهای مورد توجه در این مطالعات باشد.

هدف از مطالعه حاضر تعیین ارتباط احتمالی پلی مرفیسم FokI با ابتلا به دیابت نوع ۲ در بیماران دیابتی و شاخص‌های مقاومت به انسولین می‌باشد.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

## روش‌ها

### جمعیت شرکت کننده در مطالعه

این مطالعه به صورت case-series بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ از بهمن سال ۱۳۸۶ تا خرداد سال۱۳۸۷ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گردید. تشخیص دیابت در این بیماران بر اساس معیار ADA[1] بود. معیار ورود به مطالعه با توجه به ناهمگونی بیماری دیابت نوع ۲، حداقل گذشت زمان ۵ سال از زمان تشخیص دیابت بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل سابقه ابتلا به دیابت نوع ۱، انسولین درمانی و ابتلا به هر نوع بیماری مزمن دیگر (قلبی- عروقی، کبدی، کلیوی و سوءجذب) به جز دیابت نوع ۲ بود.

پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم تصویب گردید. رضایت‌نامه آگاهانه از تمام افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. برای هر یک از افراد شرکت کننده در مطالعه، پرسشنامه مربوط به ارزیابی‌های تن‌سنجی از جمله قد و وزن تکمیل گردید و نمایه توده بدنی به صورت وزن (kg) بر قد (m2) محاسبه گردید.

### ارزیابی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌های خون وریدی بعد از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی اخذ و پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سطح گلوکز سرم (FBG[2]) با روش GOD/PAP انجام گردید (Hitachi 902). آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)[3] بر طبق استاندارد سازمان بهداشت جهانی [۲۰] انجام گردید. بر طبق آن به بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۷۵ گرم گلوکز محلول در ۲۵۰میلی لیتر آب داده شد و نمونه‌گیری پس از ۱۲۰ دقیقه به منظور تعیین غلظت سرمی گلوکز با استفاده از روش GOD/PAP (روش آزمایشگاهی رندوکس) انجام شد.

1- American Diabetes Association
2- Fasting blood glucose
3- Oral glucose tolerance test

هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش HPLC[4] تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 Ingland اندازه‌گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. غلظت پلاسمایی انسولین با روش ELISA با حساسیت ۱/۷۶ µlU/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۲/۱۹٪ و۴/۴٪ ارزیابی شد (Human insulin ELISA kit, DRG Pharmaceuticals, GmbH, Germany).

### ارزیابی شاخص مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین با ارزیابی مدل هموستاز (Homeostasis model assessment) یا HOMA طبق فرمول زیر محاسبه شد: مقاومت به انسولین= سطح گلوکز پلاسما در حالت ناشتا× سطح انسولین پلاسما در حالت ناشتا تقسیم بر ۲۲/۵ [۲۱].

### تعیین ژنوتایپ

برای استخراج DNA از خون کامل، از کیت استخراج DNA با نام تجاری FlaxiGen (QIAGENkit Inc. Valencia, CA) استفاده شد. DNA استخراج شده تا زمان انجام واکنش‌های PCR و RFLP در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

پلی‌مرفیسم FokI در اگزون ۲ ژن گیرنده ویتامین D با روش PCR-RFLP تعیین گردید. مشابه مطالعات پیشین [۲۲]، PCR در حجم ۲۰ µl که شامل ۰/۱ میکروگرم DNA، ۰/۵ µl از محلول ۱۰ میکرومولار از هر پرایمر و ۷ µl از master mix بود، انجام گردید. شرایط تکثیر به صورت دناتوراسیون ابتدایی در دمای۹۴ °C به مدت ۵ دقیقه، سپس ۳۵ سیکل تکثیر(دناتوراسیون به مدت ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ °C، آنیلینگ در دمای ۶۰°C به مدت ۳۰ ثانیه و اکستنشن در دمای ۷۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه) و در پایان اکستنشن در دمای ۷۲°C به مدت ۱۰ دقیقه بود. سپس ۵µl محصول PCR (۲۶۵ جفت باز) در ۱۰ µl محلول واکنش حاوی FokI ۱µl و بافر هضم گردید. محصول هضم شده بر روی ژل آگارز ۲٪ منتقل شد. آنزیم FokI اولین کدون شروع را هضم می‌کند و ۲ قطعه ۶۹ و ۱۹۶ جفت بازی را

4- High Pressure Liquid Chromatography

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

ایجاد می‌کند (آلل f)، اما تبدیل T به C محل برشFokI را تخریب می‌کند (آلل F). در کلیه واکنش‌ها از نمونه‌های کنترل مثبت و منفی جهت کنترل کیفی استفاده گردید و ۱۵٪ نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب و تعیین توالی گردید.

## آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. از نرم‌افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۵ برای آنالیز آماری استفاده شد. آزمون T-test برای مقایسه متغیرهای کمی به کار گرفته شد. آنالیز تمام متغیرهای کیفی با آزمون chi-square انجام گردید. همچنین از ANOVA (آنالیز واریانس) برای مقایسه متغیرهای کمی در میان ژنوتیپ‌ها استفاده شد. سطح معناداری تمام آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه۱۰۵ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ شامل ۲۱ مرد(۲۰٪) و ۸۴ زن(۸۰٪) با میانگین سن، BMI و WHR به ترتیب ۱۰ ±۵۵ سال، ۲۸/۹±۴/۲kg/m2 و ۰/۰۶± ۰/۹۱ بودند. جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک و بیوشیمیایی بیماران را نشان می‌دهد. توزیع ژنوتیپ در میان بیماران دیابت نوع ۲ در این مطالعه در مورد ژنوتیپ FF، ff وFf به ترتیب ۷۱/۴۲٪، ۵/۷۱٪ و ۲۲/۸۵٪ بود. نتیجه آزمون معادله هاردی-وینبرگ[1] در مطالعه ما در مورد SNP مورد بررسی معنادار نبود. پارامترهای مختلفی از جمله نمایه توده بدنی، HbA1C و شاخص مقاومت به انسولین در میان ژنوتایپ‌ها بررسی گردید. خصوصیات و ارزیابی‌های آزمایشگاهی بیماران بر اساس ژنوتیپ در جدول ۲ نشان داده شده‌اند. بیماران دارای ژنوتایپ ff، سن کمتری نسبت به سایرین داشته و سن تشخیص دیابت در آنها کمتر از سایر ژنوتایپ‌ها بود. اما فقط سن تشخیص دیابت در ژنوتایپ ff به طور معناداری کمتر از ژنوتایپ FF بود (P=۰/۰۳) و این یافته با سطوح بالاتر شاخص مقاومت به انسولین (P=۰/۰۲) و OGTT (P=۰/۰۴) همراه بود.

نمایه توده بدن افراد هموزیگوت آلل f بالاتر از افراد هتروزیگوت و هموزیگوت آلل F بود، اما این یافته در حد معنادار نبود. همچنین در ژنوتایپ ff، شیوع چاقی (نمایه توده بدن بیش از۲۷ kg/m2) بیش از ژنوتایپ FF بود (P=۰/۰۲). بر اساس ارزیابی درصد HbA1C، ۵۵/۷٪ افراد به عنوان بیماران با کنترل نامطلوب قند خون (۷٪ < HbA1C)و بقیه (۴۳/۳٪) به بیماران با کنترل مطلوب قند خون تقسیم شدند. تفاوت جنس در گروه با کنترل نامطلوب قند خون اختلاف معناداری نداشت.

شیوع وضعیت کنترل نامطلوب قند خون در بیماران با ژنوتایپ FF به طور معناداری کمتر از بیماران با ژنوتایپ Ff یا ff بود که متوسط آن به ترتیب ۴۴٪ (۳۳ نفر) در برابر ۶۶/۶۶٪ (۲۰ نفر) بود (P=۰/۰۴). در بیماران با ژنوتایپ ff، نسبت شانس و خطر نسبی وضعیت نامطلوب کنترل قند خون با فاصله اطمینان ۹۵٪ به ترتیب ۲/۵۴ (۱/۰۵ تا ۶/۱۷) و ۱/۶۸ (۰/۹۷ تا ۲/۸۹) برآورد گردید. یافته‌های حاصل از آنالیز رگرسیون، وضعیت نامطلوب کنترل قند خون را به طور مستقل از جنس، سن و نمایه توده بدنی در بیماران با ژنوتایپ ff پیشگویی می‌کند.

1- Hardy-Weinberg equilibrium

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

**جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه**

| | |
|---|---|
| **سن (سال)** | ۵۵±۱۰ |
| **مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲ (ماه)** | ۶۷±۵۱ |
| **نمایه توده بدن(kg/m2)** | ۲۸/۹±۴/۲ |
| **(mg/dl) FBS** | ۱۵۵±۵۴ |
| **(mg/dl) OGTT** | ۱۹۵±۶۹ |
| **(%) Hb A1C** | ۷/۴±۱/۸ |
| **HOMA** | ۵/۳±۲/۵ |
| **سطح انسولین ناشتا(µIU/ml)** | ۱۳/۹±۵/۹ |

مقادیر± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. تعداد شرکت‌کنندگان: ۱۰۵ بیمار دیابتی

FBG; fasting blood glucose, OGTT; Oral glucose tolerance test, HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c.HOMA; homeostasis model assessment

**جدول۲- ویژگی بیماران بر طبق ژنوتیپ**

| متغیرها | ژنوتیپ | | |
|---|---|---|---|
| | **FF** | **ff** | **Ff** |
| **سن (سال)** | ۵۵±۹ | ۴۹±۱۱ | ۵۳±۱۰ |
| **نمایه توده بدنی(kg/m2)** | ۲۹±۴/۵ | ۲۹/۸ ±۴/۹ | ۲۹/۱± ۳ |
| **مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲(ماه)** | ۶۰±۴۴ | ۷۲±۵۲ | ۷۳ ±۶۲ |
| **(mg/dl) FBS** | ۱۵۶±۵۲ | ۱۶۳±۳۶ | ۱۶۳±۶۰ |
| **(mg/dl) OGTT** | ۱۹۳±۶۶ | ۲۰۹±۵۸ | ۱۹۸±۷۷ |
| ***(%) Hb A1C** | ۶/۹±۱/۴ | ۸/۳±۲/۴ | ۷/۶±۱/۸ |
| *** HOMA** | ۴/۴ ±۲ | ۵/۶±۲/۱ | ۵/۵ ± ۲/۵ |
| **سطح انسولین ناشتا(µIU/ml)** | ۱۴/۷ ±۶/۴ | ۱۰/۴ ± ۳/۲ | ۱۴/۴ ± ۴ |

مقادیر± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. تعداد شرکت‌کنندگان: ۱۰۵ بیمار دیابتی

FBG; fasting blood glucose, OGTT; Oral glucose tolerance test, HbA1c; glycosylated hemoglobin A1c.HOMA; homeostasis model assessment.

## بحث

چندین مطالعه به بررسی نقش احتمالی پلی‌مرفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D در پاتوژنز دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند. ژنوتایپ aa پلی‌مرفیسم ApaI با شیوع بالاتر عدم تحمل گلوکز و ژنوتایپ bb در پلی‌مرفیسم BsmI در افزایش مقاومت به انسولین در افراد غیر دیابتی جمعیت قفقازی همراهی داشت [۲۳]. یافته‌های حاصل از بررسی پلی‌مرفیسم‌های ApaI و TaqI در جمعیت ترکیه، ارتباط آنها را با ابتلا به دیابت نوع ۲ نشان نداد [۲۴]. مطالعه دیگری با بررسی ۴ پلی‌مرفیسم (ApaI، BsmI، TaqI و FokI) بر روی ژن گیرنده ویتامین D، ارتباط آنها را با ابتلا به دیابت نوع ۲ در جمعیت لهستانی نشان نداد [۲۵]. در میان چندین پلی‌مرفیسم ژن گیرنده ویتامین D، به نظر می‌رسد تغییر عملکرد گیرنده با واریانت FokI دلیل مهمی برای بررسی این پلی‌مرفیسم در مطالعه حاضر باشد.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر در مورد توزیع ژنوتایپ‌ها (FF: ۷۱/۴۲٪، Ff: ۲۲/۸۵٪ و ff: ۵/۷۱٪) متفاوت از گزارش پیشین (FF:۲۷/۶٪، Ff:۵۱/۶٪ و ff:۲۰/۸٪) در بیماران دیابتی لهستانی بود [۲۵]. بر طبق یافته‌های در دسترس از مطالعات پیشین گزارش دیگری در مورد توزیع پلی مرفیسم FokI دربیماران دیابتی یافت نشد اما این پلی‌مورفیسم در سایر بیماری‌ها در کشورهای مختلف بررسی شده است. توزیع ژنوتایپ‌های این پلی‌مرفیسم در مطالعه پیشین ما بر روی ۳۳۰ زن (۲۱۱ زن یائسه و ۱۱۹ زن پیش از یائسگی) (FF:۵۱/۲۱٪،

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

Ff:٪۳۷/۸۷ و ff:٪۱۰/۹۱) [۲۶]، جمعیت هندی مبتلا به بیماری ریوی سل (FF:٪۶۵/۰، Ff:٪۳۰/۰ و ff:٪۵/۰) [۲۷] و نیز زنان سیاهپوست آمریکایی پیش از سنین یائسگی (FF:٪۶۵/۰، Ff:٪۳۱/۰ و ff:٪۴/۰) [۲۸] گزارش شده است که با یافته‌های مطالعه حاضر همراهی دارند. با این وجود، توزیع ژنوتایپ در زنان سفیدپوست آمریکایی پیش از یائسگی (FF:٪۳۷، Ff:٪۴۵ و ff:٪۱۸) [۲۸] و در مبتلایان به دیابت نوع ۱ در فنلاند (FF:٪۳۶/۲، Ff:٪۴۹/۰ و ff :٪۱۴/۷) [۱۰] با یافته‌های مطالعه حاضر متفاوت است. از مهمترین عواملی که در این تناقضات نقش دارند می‌توان به ناهمگونی جمعیت‌های مورد بررسی از کشورهای مختلف و الگوهای متفاوت توزیع در بیماری‌های مختلف اشاره نمود. از سوی دیگر ممکن است علت نتایج متفاوت انحرافات ناشی از بررسی نمونه‌های کوچک جمعیتی باشد. در بررسی تاثیر ویتامین D بر تمایز و متابولیسم آدیپوسیت‌ها در نژاد قفقازی- فرانسوی، ارتباط بین چاقی با تعریف نمایه توده بدنی بیش از ۲۷ و پلی‌مرفیسم گیرنده ژن ویتامین D یافت شده است که با نتایج مطالعه حاضرهمخوانی دارد [۲۹]. این ارتباط در زنان آمریکایی پیش از یائسگی و نیز زنان باردار ایرانی نشان داده شده است. چنین به نظر می‌رسد که چاقی با مقاومت به انسولین ارتباط داشته باشد [۳،۳۰].

بر طبق یافته‌های مطالعه حاضر در بیماران دارای آلل f شاخص مقاومت به انسولین که با HOMA-IR محاسبه گردید، بالاتر بود. نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه پیشین در جمعیت قفقازی که مقاومت به انسولین بالاتر را در افراد با آلل f در مقایسه با افراد دارای آلل F نشان داده بودند، همراهی داشت [۱۶].

تفاوت شاخص مقاومت به انسولین در بیماران دارای آلل F و یا بدون آن از یک سو به علت تاثیر آن در کدون شروع رونویسی و فعالیت بیولوژیکی آن است. چنان که تبدیل T به C باعث سنتز پروتئین کوچکتر با فعالیت رونویسی وابسته به ویتامین D بیشتر می‌شود [۱۹] و از سوی دیگر بین غلظت ویتامین D و حساسیت به انسولین در مطالعاتی که بر روی مردان با اختلال تحمل گلوکز و نیز زنان باردار انجام شده، ارتباط مثبت گزارش شده است [۳،۳۱]. مکمل یاری با ویتامین D باعث بهبود حساسیت به انسولین پس از صرف غذا در مردان چاق مقاوم به انسولین می‌شود [۳۲]. همچنین شواهدی از تاثیر ویتامین D در بهبود مقاومت به انسولین در سلول‌های عضلانی وجود دارد [۳۳]. به نظر می‌رسد این مشاهدات در کنار این حقیقت که عملکرد ویتامین D از طریق اتصال به گیرنده‌اش می‌باشد، توجیهی برای سنتز پروتئین گیرنده ویتامین D با فعالیت کمتر توسط ژنوتایپ‌های Ff/ff باشد که باعث ایجاد مقاومت به انسولین بالاتر می‌شود.

هرچند سازوکار دقیق این برهمکنش ناشناخته است، اما ممکن است وجود عناصر پاسخ دهنده به ویتامین D در ناحیه پروموتر ژن گیرنده انسولین، سازوکار احتمالی ویتامین D در مقاومت به انسولین باشد [۱۱].

علاوه بر سازوکار احتمالی فوق، ویتامین D به عنوان تنظیم گر منفی ژن رنین پیشنهاد شده است و کمبود آن منجر به افزایش تولید رنین و در نهایت افزایش سطح آنژیوتانسین II می‌شود که می‌تواند از طریق واسطه در مسیرهای مختلف آبشار انسولین، باعث ایجاد مقاومت به انسولین گردد [۳۴].

به طور خلاصه، مطالعه حاضر ارتباط احتمالی بین پلی‌مرفیسم FokI و مقاومت به انسولین را پیشنهاد می‌کند. از آنجایی که یافته‌های این مطالعه با مشاهدات پیشین در مورد ارتباط سطوح ویتامین D و حساسیت به انسولین و نیز نقش مستقیم ویتامین D و عناصر پاسخ دهنده این ویتامین در تنظیم برخی ژن‌های دخیل در فرایند مقاومت به انسولین همراهی دارد، پیشنهاد می‌شود که پلی‌مرفیسم FokI ژن گیرنده ویتامین D می‌تواند در احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ مهم باشد. بنابراین برای درک این نظریه مطالعات دیگر در جمعیت‌های مختلف ضروری به نظر می‌رسد.

## سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018

## مأخذ


1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Mirzaei k, Hossein-nezhad A, Hosseinzadeh-Attar M, Najmafshar A, Jafari N, Rahmani M, Larijani B. Relationship between genotype and serum levels of adipokines and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus patients. *Iranian J Diabetes Lipid Disorders* (electronic) 2009; 9: 77-86.
3. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D-3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:27-32.
4. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β-cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820 -5.
5. Scragg R, Sowers MF, Bell Colin. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27:2813-18.
6. Mak RHK. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney International* 1998; 53:1353-57.
7. Calle C, Maestro B, García-Arencibia M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocine-induced diabetic rats. *BMC Molecular Biology* 2008; 9:65-77.
8. Christakos S Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 88:695-705.
9. Ogunkolade B, Boucher BJ, Prahl JM, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002; 51:2294-2312.
10. Turpeinen H, Hermann R, Vaara S, et al. Vitamin D receptor polymorphism: not association with type 1 in the Finnish population. *European Journal of Endocrinology* 2003; 140:591-596.
11. Maestro B, Davila N, Carranza C, Calle C. Identification of a vitamin D response in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003; 84:223-230.
12. Mimbacas A, Trujillo J, Gascue C, Javiel G, Cardoso H. Prevalence of vitamin D receptor gene polymorphism in a Uruguyan population and its relation to type 1 diabetes mellitus. *Genetic and Molecular Research* 2007; 6(3):534-542.
13. Guo S, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X, Wu Y, Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type1 diabetes: A HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol* 2006; 164:711-724.
14. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005; 31:318-325.
15. Palomer X, Gonzalez-Clemente M, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2008; 10:185-197.
16. Chiu KC, Chaung L, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* 2001; 2:2.
17. Hitman GA, Mannan N, McDermott MF, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 1998; 47:688-690.
18. Jurutka PW, Remus LS, Whitfield GK, Thompson PD, et al. The polymorphic N-terminus in the human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIb. *Mol Endocrionol* 2000; 14:401-420.
19. Hossein-nezhad, A., Ahangari, G., Larijani, B., Evaluating of VDR Gene Variation and its Interaction with Immune Regulatory Molecules in Osteoporosis, *Iranian journal of public health*, 2009; 38: 27-36.
20. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
21. Tanabe N, Saito K, Yamada Y, et al. Risk assessment by post-challenge plasma glucose, insulin response ratio, and other indices of insulin resistance and/or secretion for predicting the development of type 2 diabetes. *Inter Med* 2009; 48:401-409.
22. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2402-2410.
23. Oh J, Barrett -Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo study. *Metabolism* 2002; 51(3): 356-359.
24. Dimec F, Uzer E, Akkafa F, et al. Detection of VDR gene ApaI and TaqI polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus using PCR-RFLP method in a Turkish population. *Journal of Diabetes and its Complications* 2009 [E pub ahead of print].

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 15:35 IRST on Thursday January 18th 2018


25. Maecki MT, Frey J, Moczulski D, Klupa T, et al. Vitamin D gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:505-509.
26. Hossein-Nezhad A., Ahangari G., Behzadi H., Maghbooli Z., Larijani B.Vitamin D Receptor gene polymorphism may predict response to vitamin D intake and bone turnover, *DARU* 2009 17 (suppl. 1) 13-19.
27. Selvaraj P, Chandra G, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan PR. Association of vitamin D receptor gene variants of BsmI, ApaI and FokI polymorphisms with susceptibility or resistance to pulmonary tuberculosis. *Current Science* 2003; 84:1564-1568.
28. Harris SS, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D receptor starts codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997; 12(7):1043-1048.
29. Ye W, Reis A, Dobois-Laforgue D, Bellané - Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphism are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145:181-186.
30. Zajíčková K, Ofková I, Bahbouh R, Křepelová A. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: FokI genotype is related to postmenopausal bone mass. *Physiol Res* 2002; 51:501-509.
31. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 2008; 24: 279-285.
32. Nagpal J, Pande N, Bhartia A. A double-blind randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine* 2008; 26:19-27.
33. Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, Liang M, Wang GB, Zhang X. 1, 25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 459-464.
34. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 419-426.