

همراهی شاخص های ارزیابی وضعیت دیابت با پلی مورفیسم پروموتور ژن ویسفاتین

خدیجه میرزایی^۱، محمد جواد حسین زاده^۱، آرش حسین نژاد^{۲*}، نازیلا جعفری^۲، مظاهر رحمانی^۲

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر واریانت های پلی مورفیسم تک واحدی G/T ۴۶۸۹-ژن ویسفاتین بر غلظت سرمی ویسفاتین و شاخص های ارزیابی وضعیت دیابت نوع ۲ بود.

روش ها: این مطالعه به صورت مقطعی fv روی ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. معاینات بالینی شامل قد، وزن، BMI، WHR، و آزمایش های بالینی شامل HbA1C، OGTT، FBS، پروفایل چربی، انسولین و ویسفاتین انجام شد. ژنوتیپ ژن ویسفاتین با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین گردید.

یافته ها: یافته های این مطالعه بین LDL، HDL، کلسترول تام و سطح انسولین ناشتا در انواع ژنوتیپ اختلاف معناداری نشان داد. ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین و سایر شاخص ها در میان انواع ژنوتیپ، نشان داد که ارتباط معناداری بین ژنوتیپ TT و وزن، BMI، hs-CRP، و سطح انسولین ناشتا وجود دارد، اما در مورد ژنوتیپ GG این ارتباط تنها با غلظت انسولین ناشتا مشاهده شد.

نتیجه گیری: ژنوتیپ های ویسفاتین با سطوح متفاوت انسولین و پروفایل چربی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد. بررسی سازوکار این تاثیر در شاخص های دیابت در مطالعات تجربی پیشنهاد می شود.

واژگان کلیدی: ژنوتیپ ویسفاتین، دیابت نوع ۲، پروفایل چربی

۱- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷-۳۸، ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

شیوع ابتلا به دیابت نوع ۲ به شدت در حال افزایش است که عمدتاً به علت افزایش شیوع چاقی و سایر عوامل خطر ساز متابولیک است [۳-۱]. شایع‌ترین ویژگی متابولیکی در بیماری دیابت نوع ۲، دیس لیپیدی و افزایش بافت چربی به ویژه در ناحیه شکمی است [۴]. تجمع بافت چربی در مناطق احشایی شکمی با ایجاد مقاومت به انسولین مرتبط است [۵]. آدیپوکین‌ها از جمله پپتیدهایی هستند که توسط بافت چربی ترشح می‌شوند و تصور می‌شود در تنظیم عملکرد انسولین نقش دارند [۶]. ترشح آدیپوکین‌ها منجر به ایجاد شرایط پیش‌التهابی می‌شود که در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نوع ۲ نقش مهمی ایفا می‌کند [۷]. از سوی دیگر آدیپوکین‌ها حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کنند و در این راستا نیز نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت انسولین و ابتلا به دیابت دارند [۸-۱۰].

از جمله آدیپوکین‌هایی که جدیداً شناخته شده، ویسفاتین می‌باشد که قبلاً با نام فاکتور افزایش‌دهنده کلونی پیش سلولی B¹ شناخته می‌شد و پروتئینی با وزن مولکولی ۵۵-۵۲ کیلو دالتون است و به نظر می‌رسد در هموستاز قند خون نقش مهمی ایفا می‌کند [۱۱]. مطالعات مقدماتی در این زمینه پیشنهاد کرده‌اند که غلظت پلاسمایی ویسفاتین در افراد با چاقی شکمی و یا مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد [۱۲]. ژن ویسفاتین با وسعت kb ۳۴/۷ از ۱۱ اگزون و ۱۰ اینترون تشکیل شده است که روی کروموزوم ۷q۲۲/۲ واقع شده است [۱۳].

در مطالعات پیشین، احتمال ارتباط این ناحیه کروموزومی با ویژگی‌هایی مانند مقاومت به انسولین، نمایه توده بدنی، کلسترول HDL و تری گلیسرید بیان شده است [۱۶-۱۴]. همچنین یافته‌هایی از مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که ممکن است بین واریانت‌های ژن ویسفاتین با دیابت نوع ۲ و سایر پارامترهای متابولیکی ارتباط وجود داشته باشد [۲۳] که در راستای نتایج مطالعات انجام شده بر ژنوتیپ‌های سایر آدیپوکین‌هاست [۲۲-۱۷]. بررسی پلی مورفیسم‌های ناحیه کد کننده و پروموتور ژن

ویسفاتین بیان نموده که احتمالاً پلی مورفیسم‌های ناحیه پروموتور با سطح انسولین [۳۲، ۲۴]، غلظت گلوکز پلازما و OGTT [۳۲، ۲۵] و نیز پروفایل چربی [۲۳، ۲۵] ارتباط دارد. اطلاعات ضد و نقیضی در مورد پلی مورفیسم‌های منطقه پروموتور ژن ویسفاتین با عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد [۳۲، ۲۵، ۲۳].

همچنین شواهد اندکی در مورد عملکرد پلی مورفیسم‌های تک واحدی شناخته شده در ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین در دست است [۲۳]. نتایج مطالعات اخیر، اهمیت پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین را که ناحیه مهمی در ابتلا به دیابت و یا چاقی است، شناسایی نموده‌اند.

تنها در یک مطالعه SNP² مورد بررسی در مطالعه حاضر با نام rs 2110385 مورد ارزیابی قرار گرفته [۲۴] و ارتباط احتمالی آن با توده چربی بدن و پروفایل چربی گزارش شده است، اما شواهدی در مورد عملکرد این SNP و تاثیر آن بر غلظت سرمی ویسفاتین در بانک‌های اطلاعاتی موجود یافت نشد. به منظور ارزیابی ارتباط واریانت ژنوتیپ ۴۶۸۹G/T- واقع در ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین با سطح سرمی ویسفاتین مطالعه‌ای طراحی نمودیم و نیز تاثیر ژنوتیپ‌های این پلی مورفیسم را بر سطح گلوکز و پروفایل چربی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ سنجیدیم.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه و اندازه‌گیری‌های آنروپومتریکی

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان دکتر شریعتی تهران از بهمن سال ۱۳۸۶ تا اردیبهشت سال ۱۳۸۷ انجام شد. معیار ورود به مطالعه سن بیش از ۴۰ سال، نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۵ Kg/m² و گذشت حداقل ۲ سال از زمان تشخیص دیابت بود. معیارهای خروج شامل سابقه ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن (مانند بیماری قلبی - عروقی، کبدی، کلیه، التهابی و سوء جذب) و ابتلا به دیابت نوع ۱ بودند. تشخیص دیابت نوع ۲ بر اساس

ارزیابی های ایمونوتوربیدیمتریک^{۱۰} اندازه گیری شد (ارزیابی با حساسیت بالا، با دستگاه Hitachi 902).
آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)^{۱۱} بر طبق استاندارد سازمان جهانی بهداشت (۲۷) انجام گردید. بر طبق آن به بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۷۵ گرم گلوکز محلول در ۲۵۰ میلی لیتر آب داده شد و نمونه گیری پس از ۱۲۰ دقیقه به منظور تعیین غلظت سرمی گلوکز با استفاده از روش GOD/PAP (روش آزمایشگاهی رندوکس) انجام شد.

ارزیابی های ELISA^{۱۲}

سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰ pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی^{۱۳} درون گروهی^{۱۴} و بین گروهی^{۱۵} ۴/۳٪ و ۷/۵٪ تعیین گردید (Human visfatin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul, Korea).
غلظت پلاسمایی انسولین با روش ELISA با حساسیت ۱/۷۶ μIU/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات درون گروهی و بین گروهی ۲/۱۹٪ و ۴/۴٪ ارزیابی شد (Human insulin ELISA kit, DRG Pharmaceuticals, GmbH, Germany).

آزمایش های ژنتیکی

برای استخراج DNA از خون کامل از کیت استخراج DNA با نام تجاری (FlaxiGen, QIAGENkit Inc. Valencia, CA) استفاده گردید. DNA استخراج شده تا زمان انجام واکنش های PCR و RFLP در دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شد. DNA ژنومیک تمام افراد به منظور تعیین نوکلئوتید G یا T در موقعیت 4689G/T-ژن ویسفاتین با روش PCR-RFLP مورد ارزیابی قرار گرفت.
ژنوتایپ ویسفاتین با استفاده از کیت ژنوتایپ ویسفاتین RS2110385 طراحی شده توسط نویسندگان تعیین گردید.

معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO)^۱ بود [۲۶]. در ابتدا از تمام افراد رضایت نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز متابولیسم و غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران (EMRC)^۲ تایید شد. تمام بیماران در زمان ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. این ارزیابی ها شامل ثبت مشخصات کامل، زمان تشخیص بیماری، سوابق بیماری های قلبی و داروهای خوراکی، اندازه گیری وزن (حداقل لباس و با دقت ۰/۱ کیلوگرم)، قد (بدون کفش و با دقت ۰/۵ سانتی متر) و دور کمر و باسن (با دقت ۰/۵ سانتی متر) بود. نمایه توده بدنی^۳ از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر مربع) و نیز نسبت دور کمر به باسن (WHR^۴) محاسبه و ثبت گردید.

ارزیابی های آزمایشگاهی و تست تحمل گلوکز

نمونه های خون وریدی بیمارانی که به مدت ۱۲-۱۰ ساعت ناشتا بودند، گرفته شد و بلافاصله پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم به منظور انجام تست های آزمایشگاهی در ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.
هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش HPLC^۵ تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 England اندازه گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. سطح گلوکز پلازما (FPG)^۶ با روش GOD/PAP، تری گلیسرید (TG)^۷ با روش GPO-PAP، کلسترول تام با روش آنزیماتیک Endpoint، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C)^۸ با ارزیابی آنزیماتیک انجام شد. تمام مواد فوق با استفاده از کیت های آزمایشگاهی Randox انجام گردید (Hitachi 902). غلظت سرمی hs-CRP^۹ که به عنوان شاخص التهابی شناخته شده، با

1 - World Health Organization

2 - Endocrinology and metabolic research center

3 - Body mass index

4 - Waist to hip ratio

5 - High Pressure Liquid Chromatography

6 - Fasting plasma glucose

7 - triglyceride

8 - High density lipoprotein

9 - Hyper sensitivity c-reactive protein

10 - Imonoturbidimetric

11 - Oral glucose tolerance test

12 - enzyme-linked immunosorbent assay

13 - Coefficient of variation

14 - Inter-assay

15 - Intra-assay

آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. از نرم افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۴ برای آنالیزهای 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 برای مقایسه متغیرهای کمی در میان ژنوتیپ‌ها استفاده شد. سطح معنا داری تمام آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه شامل ۹۳ فرد شامل ۱۵ مرد (۱۶/۱٪) و ۷۸ زن (۸۳/۹٪) با میانگین میانگین سن BMI و WHR به ترتیب ۵۴/۶±۹/۹ سال، ۲۹/۱۸±۴/۲۴ kg/m² و ۰/۰۶±۰/۰۹ بودند. توزیع ژنوتیپ SNP (rs2110385) در میان بیماران دیابت نوع ۲ در این مطالعه در مورد ژنوتیپ GG و GT، TT به ترتیب ۳۱/۲٪، ۵۰/۵٪ و ۱۸/۳٪ بود. نتیجه آزمون معادله هاردی-وینبرگ (Hardy-

Weinberg equilibrium) در مطالعه مادر مورد SNP مورد بررسی معنادار نبود. جدول ۱ ویژگی‌های بیماران را بر اساس ژنوتیپ نشان می‌دهد. سطح سرمی ویسفاتین در بین انواع ژنوتیپ اختلاف داشت و مقدار آن در ژنوتیپ GG نسبت به TT بالاتر بود، هر چند این اختلاف معنادار نبود. سطوح کلسترول LDL (P=۰/۰۰۵)، کلسترول تام (P=۰/۰۰۲) و کلسترول HDL (P=۰/۰۰۲) و نیز سطح انسولین ناشتا (P=۰/۰۱) در بین انواع ژنوتیپ اختلاف معنادار داشت. همانطور که در جدول نمایان است، بیشترین سطح کلسترول LDL، HDL و کلسترول تام در ژنوتیپ TT است. بین سطح Hb A1C (P=۰/۵) و hs-CRP (P=۰/۸) و انواع ژنوتیپ اختلاف معناداری یافت نشد. بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین با سایر شاخص‌ها در این بیماران نشان داد که با HDL-C و hs-CRP ارتباط منفی و با سطح سرمی تری‌گلیسرید و انسولین ناشتا ارتباط مثبت داشت که از لحاظ آماری معنادار بود.

جدول ۱- ویژگی‌های بیماران مورد بررسی براساس ژنوتیپ

ژنوتیپ			متغیرها
GT	GG	TT	
۵۶±۹	۵۶±۹	۵۷±۹	سن (سال)
۷۲±۱۲	۷۲±۱۰	۷۲±۱۱	وزن (کیلوگرم)
۶۵±۴۶	۶۲±۶۱	۶۰±۳۳	مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲ (ماه)
۰/۹۰±۰/۰۶	۰/۹۱±۰/۰۶	۰/۸۸±۰/۰۵	WHR
۲۹/۳±۴/۴	۲۸/۸±۳/۹	۲۹/۲±۴/۲	BMI (kg/m ²) [*]
۱۵۴±۵۰	۱۶۲±۵۹	۱۶۳±۵۱	FBS (mg/dl)
۱۹۲±۷۱	۲۰۵±۷۲	۱۹۳±۴۷	OGTT (mg/dl)
۱۰۷±۲۶	۱۱۰±۲۹	۱۲۵±۲۱	LDL (mg/dl) [*]
۴۳±۱۱	۴۲±۱۰	۵۰±۱۱	HDL (mg/dl) [*]
۱۸۵±۳۴	۱۹۰±۴۵	۲۱۳±۳۱	TC (mg/dl) [*]
۱۹۰±۱۳۹	۱۸۲±۱۲۹	۱۶۲±۴۲	TG (mg/dl)
۲/۳۴±۲/۴۸	۲/۶۰±۲/۱۶	۲/۴۰±۳/۰۷	Hs-CRP
۷/۵±۲	۷/۵±۱/۶	۷/۲±۱/۵	Hb A1C (%)
۱۵/۲۵±۶/۳۹	۱۴/۵۱±۵/۶۲	۱۱/۹۵±۴/۰۵	انسولین ناشتا (μIU/ml) [*]
۵/۶±۱/۱۲	۷/۵±۱/۲۱	۶/۹±۱/۴۳	ویسفاتین (ng/ml)

مقادیر \pm نشانگر میانگین \pm انحراف معیار است

* مقادیر P معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

نوع مطالعه: مقطع

شرکت‌کنندگان: ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

۱/۲۱ ± ۷/۵ و ۱/۱۲ ± ۵/۶ بود. ارزیابی ارتباط شاخص‌های مختلف در میان انواع ژنوتیپ نشان داد که بین سطح سرمی ویسفاتین در ژنوتیپ TT با وزن، BMI، hs-CR و سطح انسولین ناشتا ارتباط معناداری وجود دارد اما در ژنوتیپ GG، این ارتباط تنها با غلظت انسولین ناشتا مشاهده شد (جدول ۲).

بین سطح سرمی ویسفاتین با سن، BMI، WHR، FBS، LDL، OGTT، و کلسترول تام و نیز Hb A1C ارتباطی یافت نشد. ویسفاتین بیان متفاوتی در میان ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم تک واحدی rs2110385 داشت اما معنا دار نبود. مقادیر سطح سرمی ویسفاتین در میان ژنوتیپ‌های TT، GG و GT جمعیت مورد بررسی به ترتیب ۱/۴۳ ± ۶/۵

جدول ۲ - ارتباط سطح سرمی ویسفاتین با ویژگی‌ها و پارامترهای بیوشیمیایی در میان ژنوتیپ‌های مختلف

ر	ژنوتیپ	خصوصیات وزن (کیلوگرم)
۰/۳۷	TT	
-۰/۴	GG	
-۰/۰۷	GT	
WHR		
-۰/۱۶	TT	
-۰/۰۴	GG	
۰/۰۲	GT	
(kg/m²) BMI		
۰/۴۳	TT	
-۰/۰۵	GG	
-۰/۰۴	GT	
(mg/dl) HDL		
۰/۱۱	TT	
۰/۰۲	GG	
-۰/۳۷	GT	
(mg/dl) TC		
۰/۰۵	TT	
۰/۰۷	GG	
۰/۲	GT	
(mg/dl) TG		
-۰/۱۱	TT	
۰/۰۳	GG	
۰/۶	GT	
Hs-CRP		
۰/۴۶	TT	
-۰/۱۳	GG	
۰/۲۴	GT	
انسولین ناشتا (μIU/ml)		
۰/۴۲	TT	
۰/۲۴	GG	
۰/۱۹	GT	

نوع مطالعه: مقطعی

* P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار است.

شرکت‌کنندگان: ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

بحث

ویسفاتین، آدیپوکین جدیدی است که به مقدار زیادی در سلول‌های چربی احشایی انسان و موش بیان می‌شود [۲۸] و اثرات شبه انسولینی مختلفی در محیط‌های *Invitro* و *Invivo* نشان می‌دهد. چندین مطالعه گزارش کرده اند که سطوح پلاسمایی ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بیش از گروه کنترل غیر دیابتی است [۲۹،۳۰]. اگر چه نقش دقیق ویسفاتین بر متابولیسم گلوکز مشخص نشده است، اما پیشنهاد شده در پاتوزنز دیابت نوع ۲ نقش دارد. برای ارزیابی نقش واریانت ژن ویسفاتین با سطح سرمی آن یک SNP را در منطقه پروموتور ژن ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار دادیم.

در مطالعات پیشین اهمیت SNP‌های منطقه پروموتور ژن با شاخص‌های متابولیسم گلوکز و پروفایل چربی نشان داده شده بود. در مطالعه حاضر ما به بررسی SNP در این ناحیه پرداختیم که به اهمیت آن قبلا اشاره نمودیم.

Bailey [۲۴] و همکارانش شیوع ژنوتیپ‌های GT، GG و TT را در (rs2110385) SNP به ترتیب ۳۳/۶٪، ۵۰/۲٪ و ۱۶/۲٪ گزارش نمودند که این نتایج مشابه یافته‌های حاصل از این مطالعه می‌باشد که به ترتیب ۳۱/۲٪، ۵۰/۵٪ و ۱۸/۳٪ گزارش شد. یافته‌های حاصل از مطالعه آنها بین سطح کلسترول LDL در (rs2110385) SNP میان ژنوتیپ‌های آن ارتباط معنی دار یافت که مشابه نتایج ما بود.

همچنین یافته‌های مطالعه حاضر ارتباط معنی داری بین انواع ژنوتیپ با کلسترول تام و کلسترول HDL ($P=0/002$) نشان داد. مقادیر کلسترول HDL، LDL و تام نشان می‌دهد که آلل T باعث ایجاد سطوح کلسترول بالاتری در میان بیماران می‌شود. بنابراین به ترتیب آلل‌های TT، GT و GG تاثیر بالقوه در افزایش سطوح کلسترول دارند. ویسفاتین بیان متفاوتی در میان ژنوتیپ‌های مختلف پلی مورفیسم تک واحدی rs2110385 دارد اما معنادار نمی‌باشد.

مطالعه حاضر اولین مطالعه ای است که عملکرد این پلی مورفیسم را از طریق سنجش سطح سرمی ویسفاتین

گزارش نموده است و مطالعه ای در این زمینه برای مقایسه یافته‌های مطالعه حاضر یافت نشد.

مطالعه Tokunaga و همکارانش [۲۸] به بررسی عملکرد پلی مورفیسم ۱۵۳۵- در ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین در میان افراد ژاپنی پرداخته اند و عدم وجود اختلاف در میان عملکرد ژنوتیپ‌های این پلی مورفیسم گزارش نمودند که مشابه با یافته‌های ما در مورد پلی مورفیسم مورد بررسی است.

Jian WX و همکارانش [۲۵] در ژنوتیپ سه پلی مورفیسم موقعیت‌های ۱۵۳۵C/T- و rs10953502 و rs2058539 در منطقه پروموتور ژن ویسفاتین، دریافتند که با سطوح کلسترول تام ارتباط دارند که این یافته در مورد SNP‌های فوق در راستای نتایج حاصل از SNP مورد بررسی در این مطالعه بود که در همین ناحیه قرار دارد.

برخی مطالعات ارتباط بین SNP‌های واقع در منطقه پروموتور ژن ویسفاتین را با توده چربی بدن گزارش نموده اند که با یافته‌های ما همخوانی ندارد (BMI به عنوان شاخص توده چربی) [۲۴،۳۱].

Tokunaga A و همکارانش [۲۳] ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین را برای یافتن SNP در این ناحیه بررسی نمودند. گزارش‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ‌های SNP (T/T ۱۵۳۵-) با سطوح HDL بالا در افراد غیر دیابتی ارتباط معنی دار دارد ($P=0/0496$) که مشابه یافته‌های حاصل از مطالعه ما در مورد واریانت TT پلی مورفیسم مورد بررسی است که HDL بالاتری دارند.

Körner A و همکارانش [۳۲] سه پلی مورفیسم شایع در منطقه پروموتور ژن ویسفاتین را در ۷۳۱ نوجوان و ۱۶۷ نوجوان چاق شرکت کننده در مطالعه کوهورت مورد بررسی قرار دادند و بین نمایه توده بدنی و پارامترهای گلوکز خون ارتباطی نیافتند که مشابه یافته‌های SNP مورد بررسی بود اما یافته‌های آنها در مورد WHR و سطح انسولین ناشتا با SNP‌های مورد بررسی ارتباطی نشان نداد که مشابه نتایج ما نبود.

در مطالعات اخیر ارتباط معناداری بین وجود برخی ژنوتیپ‌های SNP‌های بررسی شده و سطوح کلسترول HDL، معرفی شده است [۳۴،۳۳] که یافته‌های این

ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی ویسفاتین و سایر شاخص‌ها در میان انواع ژنوتیپ نشان داد که ارتباط معناداری با وزن، BMI، hs-CRP، و سطح انسولین ناشتا در ژنوتیپ TT دارد اما در ژنوتیپ GG این ارتباط تنها با غلظت انسولین ناشتا مشاهده شد.

این یافته‌ها دلالت بر این دارد که ممکن است ژنوتیپ GG در هاپلوتیپی واقع باشد که با تغییرات عمده‌ای در کنترل قند در افراد دیابتی مرتبط است و سبب می‌شود که ارتباط بین ویسفاتین و سایر شاخص‌های معنی‌دار در TT، در ژنوتیپ GG معنادار نباشد.

در این مطالعه واریانت‌های ژنتیکی پلی مورفیسم تک واحدی $4689G/T$ - واقع در ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین بر غلظت سرمی ویسفاتین و شاخص‌های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد.

یافته‌های این مطالعه بین کلسترول LDL، HDL، تام و سطح انسولین ناشتا در انواع ژنوتیپ اختلاف معناداری نشان داد.

بر اساس اطلاعات موجود، این مطالعه اولین بررسی بر روی عملکرد پلی مورفیسم تک واحدی $4689G/T$ - واقع بر ناحیه پروموتور ژن ویسفاتین و ارزیابی ارتباط این پلی مورفیسم بر غلظت لیپیدها بوده است. برای آشکار شدن سازوکار دقیق ارتباط این ژنوتیپ با سطح سرمی ویسفاتین و نیز پروفایل چربی مطالعات تجربی در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و گروه تغذیه و بیوشیمی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال قدردانی را از زحمات بی دریغ پرسنل محترم آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم ابراز می‌دارند.

مطالعه، SNP جدیدی به اطلاعات پیشین می‌افزاید که تاثیر مهمی بر کلسترول HDL دارد.

یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر در راستای نتایج سایر مطالعاتی است که تاثیر واریانت‌های ژنوتیپ ویسفاتین [۲۵-۲۳] و سایر واریانت‌های ژنتیکی روی کروموزوم ۷ [۳۶،۳۵] را بر پروفایل چربی بیان نموده اند اما سازوکار آن نامشخص است. در برخی مطالعات فرضیاتی در مورد سازوکار احتمالی تاثیر ژنوتیپ بر متابولیسم چربی عنوان شده است.

برخی مطالعات به نقش ویسفاتین به عنوان عامل محدود کننده در مسیر بیوستز نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید در پستانداران اشاره نموده اند [۲۳]. نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD) کوآنزیم ضروری در تنظیم بسیاری مسیرهای متابولیسم سلول هاست. به طور شگفت آور گزارش شده که ویسفاتین یک جزء محدود کننده سرعت در مسیر بیوستز NAD پستانداران می‌باشد [۳۸،۳۹]. بیوستز NAD توسط ویسفاتین ممکن است در تنظیم متابولیسم لیپید دخالت داشته باشد.

برخی دیگر از مطالعات به وجود ژن فسفواینوزیتید-۳ کیناز (Phospho inositide 3-kinase) بر روی کروموزوم ۷ اشاره نموده اند که عامل مهم موثر در متابولیسم گلوکز و چربی از طریق IGF-1 می‌باشد. ژن ویسفاتین در منطقه $7q22.3$ که گزارش شده که منطقه‌ای است که با سندرم متابولیک مرتبط با BMI، کلسترول HDL و تری گلیسرید ارتباط دارد [۴۰-۴۲].

در همین محل ژن‌های مهم دیگری مانند فسفواینوزیتید-۳ کیناز (PIK3CG) نیز وجود دارند که متابولیسم گلوکز و چربی را از طریق IGF-1 تحت تاثیر قرار می‌دهند [۳۷]. اما حقیقت این است که تاکنون سازوکار دقیق تاثیر این ژنوتیپ بر متابولیسم گلوکز و چربی توصیف نشده است و مطالعات دیگر در این زمینه مورد نیاز است.

ماخذ

- 1- King H., Aubert R.E., Herman W.H., Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
- 2- Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
- 3- Narayan K.M., Boyle J.P., Thompson T.J. (). Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290: 1884-1890.
- 4- Susan Sam, Steven Haffner, Michael H. Davidson, Ralph B. D'Agostino, Sr., Steven Feinstein, George Kondos, Alfonso Perez, and Theodore Mazzone, Relationship of Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue With Lipoprotein Particle Number and Size in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2022-2027.
- 5- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- 6- Havel PJ . Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13: 51-59.
- 7- Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34(1):2-11.
- 8- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
- 9- Arner P, Insulin resistance in type 2 diabetes—role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005;5:333-339.
- 10- Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Rahmani M, Shafaei AR, Larijani B. Relationship between leptin concentration and insulin resistance. *Horm Metab Res* 2007;39(12):903-7
- 11- Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I., Lima, F.B., Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* (Rio J). 2007; 83(5 Suppl):S192-203.
- 12- Jerzy Beltowski. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12(6):RA112-9
- 13- Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant -Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol* 2001. 26:107-117.
- 14- Adeyemo AA, Johnson T, Acheampong J, Oli J, Okafor G, Amoah A. A genome-wide quantitative trait linkage analysis for serum lipids in type 2 diabetes in an African population. *Atherosclerosis* 2005; 181: 389-397.
- 15- Arya R, Blangero J, Williams K, Almasy L, Dyer TD, Leach RJ, Factors of insulin resistance syndrome — related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in non-diabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 2002; 51: 841-847.
- 16- Wu X, Cooper RS, Borecki I, Hanis C, Bray M, Lewis CE. A combined analysis of genome-wide linkage scans for body mass index from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1247-1256.
- 17- Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, Machicao F, Haring H, Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 37-41.
- 18- Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai N, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T, Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;51: 536-540.
- 19- Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Lepretre F, Dupont S, Hara K, Clement K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2607-2614.
- 20- Fumeron F, Aubert R, Siddiq A, Betoulle D, Pean F, Hadjadj S, Tichet J, Wilpart E, Chesnier MC, Balkau B, Froguel P, Marre M; Epidemiologic Data on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) Study Group, Adiponectin gene polymorphisms and adiponectin levels are independently associated with the development of hyperglycemia during a 3-year period: the epidemiologic data on the insulin resistance syndrome prospective study. *Diabetes* 2004;53: 1150-1157.
- 21- Osawa H, Yamada K, Onuma H, Murakami A, Ochi M, Kawata H, Nishimiya T, Niiya T, Shimizu I, Nishida W, Hashiramoto M, Kanatsuka A, Fujii Y, Ohashi J, Makino H. The G/G genotype of a resistin single-nucleotide polymorphism at -420 increases type 2 diabetes mellitus susceptibility by inducing promoter activity through specific

- binding of Sp1/3. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 678-686.
- 22- Jung CH, Rhee EJ, Kim SY, Shin HS, Kim BJ, Sung KC, Kim BS, Lee WY, Kang JH, Oh KW, Lee MH, Kim SW, Park JR. Associations between two single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and coronary artery diseases. *Endocrine Journal* 2006; 53: 671-677.
 - 23- Tokunaga A, Miura A, Okauchi Y, Segawa K, Fukuhara A, Okita K, Takahashi M, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I, Yamagata K. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects. *Endocr J Mar* 2008; 55(1):205-12. Epub 2008 Feb 13.
 - 24- Bailey SD, Loredano-Osti JC, Lepage P, Faith J, Fontaine J, Desbiens KM, Hudson TJ, Bouchard C, Gaudet D, Pérusse L, Vohl MC, Engert JC. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55(10): 2896-902
 - 25- Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23(9):967-73.
 - 26- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-553.
 - 27- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
 - 28- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430
 - 29- Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Sopasakis VR, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 (91): 1181-1184.
 - 30- Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; (76): 24-29.
 - 31- Böttcher Y, Teupser D, Enigk B, Berndt J, Klötting N, Schön MR, Thiery J, Blüher M, Stumvoll M, Kovacs P. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2725-31.
 - 32- Körner A, Böttcher Y, Enigk B, Kiess W, Stumvoll M, Kovacs P. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children. *Metabolism* 2007; 56 (6):772-7.
 - 33- Johansson LM, Johansson LE, Ridderstråle M. The visfatin (PBEF1) G-948T gene polymorphism is associated with increased high-density lipoprotein cholesterol in obese subjects. *Metabolism* 2008; 57(11):1558-62.
 - 34- Lu Y, Dollé ME, Imholz S, van 't Slot R, Verschuren WM, Wijmenga C, Feskens EJ, Boer JM. Multiple genetic variants along candidate pathways influence plasma high-density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Lipid Res* 2008; 49(12):2582-9.
 - 35- Arya R, Blangero J, Williams K, Almasly L, Dyer TD, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP, Duggirala R. Factors of insulin resistance syndrome - related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans. *Diabetes* 2002; 51: 841-847.
 - 36- Duggirala R, Blangero J, Almasly L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, O'Connell P, Stern MP. A major susceptibility locus influencing plasma triglyceride concentrations is located on chromosome 15q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1237-1245.
 - 37- Vanhaesebroeck B, Ali K, Bilancio A, Geering B, Foukas LC. Signalling by PI3K isoforms: insights from gene-targeted mice. *Trends Biochem Sci* 2005; 30: 194-204.
 - 38- Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol* 2002; 32: 3225-3234.
 - 39- Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* 2004; (279): 50754-50763.
 - 40- Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Sopasakis VR, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; (91): 1181-1184.
 - 41- Stumvoll M, Tschritter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M, Machicao F, Haring H. Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and

- insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;(51): 37-41.
- 42- Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai N, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P, Kadowaki T, Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002;(51): 536-540.