مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه آذر- دی ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۲) ۲۲۸-۲۲۱

ارتباط بین پلی مورفیسم پروموتر ژن رزیستین با شدت درگیری عروق کرونری در افراد دیابتی و غیر دیابتی

سلاله امامقلی پور[۱]، آرش حسین نژاد*[۱]، سیدعلیرضا مهاجرانی[۱]، محمود شیرزاد[۱]، باقر لاریجانی[۱]

چکیده

مقدمه: اخیراً رزیستین به عنوان یک سیتوکین التهابی مهم مورد توجه قرار گرفته که ممکن است در سازوکارهای دخیل در ایجاد بیماری عروق کرونری دارای نقش باشد. بررسی پلی مورفیسم‌های ژن رزیستین، به خصوص در ناحیه پروموتر آن با سطح سرمی رزیستین و ایجاد آتروسکلروز مرتبط می‌باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم C/G ٤٢٠- ژن رزیستین با شدت درگیری عروق کرونری در جمعیت ایرانی می‌باشد.

روش‌ها: مطالعه حاضر به صورت مقطعی بر روی ۱۱۳ بیماری که از بهمن ۱۳۸۷ تا آبان ۱۳۸۸ تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند، انجام شد. از نمونه‌های خون کامل آنها، استخراج DNA صورت گرفت. از طریق PCR-RFLP وضعیت پلی‌مورفیسم و میزان آلل‌های C و G جمعیت مورد مطالعه مشخص گردید. سپس ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و میزان گرفتگی عروق کرونر بررسی گردید.

یافته‌ها: مقدار قند خون ناشتا، کلسترول، HbA1C و تعداد عروق درگیر در گروه دیابتی به طور معناداری بالاتر از گروه غیر دیابتی بود. بررسی‌ها همچنین نشان دادند که در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری با ژنوتیپ CC خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، دو برابر بیشتر می‌باشد. توزیع ژنوتیپ افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب بر اساس شدت گرفتگی عروق پس از در نظر گرفتن بیماران با یک یا دو رگ درگیر، نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ ٤٢٠C/G- ژن رزیستین و میزان درگیری عروق کرونر رابطه معناداری وجود دارد (P=۰/۰٤)، به طوری که افراد با ژنوتیپ CC دارای بیشترین میزان گرفتگی عروق کرونری می‌باشند. نسبت شانس برای ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر قلبی ٤/۳۳ با دامنه اطمینان ۹۵٪ بین ۱/۲ تا ۱۸/۳۸ و خطر نسبی برای این بیماران ۲/۲۵ با دامنه اطمینان ۹۵٪ بین ۰/۹۷ تا ۵/۱۹ برآورد گردید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد چند شکلی پروموتر ژن رزیستین با دیابت نوع ۲ و شدت بیماری عروق کرونری همراهی دارد به طوری که ژنوتیپ CC در مقابل CG و GG شانس ابتلا به دیابت نوع ۲ و آتروسکلروز را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: رزیستین، دیابت، عروق کرونری، پلی‌مورفیسم

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ١٤١١٤١٣١٣٧ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ ، پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

مقدمه

از آنجا که تلفیقی از عوامل محیطی و ژنتیکی در اتیولوژی آتروسکلروز به عنوان یک حالت التهابی، دارای نقش هستند، بررسی بیومارکرهایی که مسیرهای التهابی و متابولیک را به یکدیگر مربوط می‌سازد در شناسایی سازوکارهای دخیل در ایجاد بیماری عروق کرونری حائز اهمیت می‌باشند. اخیراً از رزیستین به عنوان یکی از فاکتورهای التهابی یاد شده است [۱،۲]. این فاکتور به عنوان یک آدیپوکین جدید، متعلق به خانواده پروتئین‌های غنی از سیستئین به نام مولکول‌های شبه رزیستینی (RELM)[1] یا پروتئین‌های موجود در نواحی التهابی (FIZZ)[2] می‌باشد [۳،٤].

در مدل‌های حیوانی، رزیستین در مقادیر بالا از آدیپوسیت‌ها ترشح شده و به عنوان یک رابط مهم بین مقاومت به انسولین و چاقی عمل می‌نماید. اگرچه تعدادی از مطالعات انسانی، حاکی از ارتباط بین سطح سرمی رزیستین در ابتلا به دیابت می‌باشد، اما مطالعاتی با نتایج متناقض نیز در این میان دیده می‌شوند [۷-۵].

در انسان برخلاف مدل‌های حیوانی، رزیستین عمدتاً در سلول‌های التهابی نظیر ماکروفاژها بیان می‌شود و تیمار سلول‌های آندوتلیال انسانی با پروتئین رزیستین نوترکیب، موجب افزایش بیان سیتوکین‌ها و مولکول‌های چسبندگی می‌گردد [۸،۹]. علاوه بر این، تحقیقات بیشتر نشان دادند که رزیستین سبب فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و القای تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف، آنژیوژنز و تجمع ماکروفاژی کلسترول و تری گلیسریدها می‌شود [۱۰].

در ارتباط با نقش رزیستین در ایجاد بیماری‌های درگیر کننده عروق در انسان نتایج یکسانی حاصل نشده است. تعدادی از مطالعات بالینی در انسان، مبنی بر ارتباط بین سطح بالای رزیستین سرم و بیماری عروق کرونر می‌باشد [۱۳-۱۱]، در صورتی که بررسی‌های دیگر هیچ ارتباطی بین میزان سرمی رزیستین و ابتلا به بیماری‌های درگیرکننده عروق نشان ندادند [۱٦-۱٤].

اگرچه نقش رزیستین در بروز بیماری‌های التهابی نظیر آتروسکلروز در انسان، به خوبی شناسایی نشده است، اما پیشنهاد گردیده که تغییرات در توالی پروموتر ژن رزیستین که منجر به افزایش و یا کاهش بیان این ژن می‌گردد [۱۷،۱۸]، از طریق تداخل در سایر مسیرهای التهابی و تغییر در سطح بیان سیتوکین‌ها در بروز آترواسکلروز نقش مهمی را ایفا می‌کند [۲۱-۱۹].

پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- ژن رزیستین، یکی از رایج‌ترین پلی‌مورفیسم‌های بررسی شده می‌باشد [۱۷] که از طریق تنظیم بیان ژن رزیستین در بروز انواع تظاهرات التهابی نقش دارد. اما وجود مطالعاتی با نتایج متفاوت می‌طلبد که بررسی‌های بیشتری در رابطه با نقش رزیستین در انسان صورت بگیرد.

هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- ژن رزیستین با شدت بیماری عروق کرونر در یک جمعیت ایرانی می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۱۱۳ بیماری که از بهمن ۱۳۸۷ تا آبان ۱۳۸۸ تحت آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند، انجام شد. آنژیوگرافی و تعیین میزان گرفتگی عروق توسط متخصص قلب صورت گرفت. تنگی حداقل یکی از عروق کرونر به میزان ۵۰٪ یا بیشتر به عنوان بیماری عروق کرونری تعریف شد و تعداد عروق کرونر درگیر به عنوان معیاری برای شدت بیماری در نظر گرفته شد. بیماران بر اساس تعداد عروق درگیر به سه گروه؛ بیماران با یک رگ، دو و سه رگ بیمار، تقسیم شدند. معیارهای خروج از مطالعه وجود هرگونه بیماری مزمن نظیر بیماری‌های کبدی، کلیوی و التهابی، آنفارکتوس میوکارد و آنژین صدری ناپایدار بود. اطلاعات دموگرافیک، شیوه زندگی، سابقه بیماری و داروهای مصرفی در طی سه ماه گذشته توسط پرسشگر ثبت گردید.

ابتلا به دیابت طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO)به صورت قند خون ناشتا[3] (FBS) بالاتر از

1- Resistin – like molecules
2- Found in inflammatory zones
3- Fasting Blood Sugar

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

۱۲٦ mg/dL یا قند دو ساعته پس از مصرف گلوکز[1] (OGTT) بیشتر از ۲۰۰ mg/dL و یا مصرف داروی ضد دیابت به تجویز پزشک تعریف شد [۲۲]. نمایه توده بدنی[2] (BMI) با تقسیم قد بر مربع وزن برآورد و با واحد kg/m^2 ثبت گردید.

پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم (EMRC) دانشگاه علوم پزشکی تهران تایید گردید و از تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی

نمونه‌گیری از خون وریدی انجام گردید. نمونه خون کامل در لوله‌های حاوی EDTA و لوله‌های اسیدواش جهت بررسی‌های بعدی جمع‌آوری شد.

سرم خون تمامی نمونه‌ها پس از سانتریفیوژ جمع‌آوری و در دمای C° ۸۰- نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد.

HbA_1C با تکنیک تبادل یونی HPLC (DS5 England)، FBGو TG با روش GOD/PAP، کلسترول تام با روش آنزیمی و direct high-density lipoprotein-cholesterol با روش کلیرانس آنزیمی انجام گرفتند.

تمامی آزمایش‌های مذکور توسط کیت‌های آزمایشگاهی RANDOX و با استفاده از دستگاه Hitachi 902 صورت پذیرفت. hsCRP سرم به عنوان یک مارکر التهابی شناخته شده با روش imunoturbidimetric اندازه‌گیری شد (Hitachi 902). تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) بر اساس روش استاندارد سازمان جهانی بهداشت (WHO) انجام شد [۲۲]. این آزمون در بالغین پس از ناشتای شبانه و با مصرف ۷۵gr گلوکز که در ml ۲۵۰آب مقطر حل شده، انجام می‌شود. نمونه خون افراد پس از ۱۲۰ دقیقه از انجام تست گرفته شد و غلظت گلوکز خون با استفاده از روش GOD/PAP و با کیت‌های آزمایشگاهی RANDOX اندازه‌گیری گردید.

استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومی از خون کامل و با استفاده از کیت FlexiGen (QIAGEN Inc. Valencia, CA) بر طبق پروتکل گفته شده، استخراج گردید. پلی‌مورفیسم C/G ٤٢٠- ژن رزیستین بر روی تمامی DNA های استخراج شده، با استفاده از تکنیک PCR-RFLP تعیین گردید.

توالی پرایمرهای forward وreverse به منظور تکثیر ناحیه مورد نظر به ترتیب به صورت ´5-TGT CAT ACA- 3´ و ´5 -TGG GCT CAG CTA TCT CAC CCA GAG ´3 -TC AAA ACC بودند.

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰µl و به صورت ۲۰۰ ng DNA، ۰/۵ pMاز هریک از پرایمرهای forward وreverse ، ۲µl از بافر 10X مخصوص PCR، ۲ mM $MgCl_2$، mM ۰/۱ dNTPs و (MBI, Fermentas, Vilnius, Lithuania) 1UTaq DNA Polymerase) آماده شد.

شرایط واکنش PCR به قرار ذیل بود: ابتدا DNA ژنومی به مدت ۵ دقیقه در دمای C° ۹۵ دناتوره شد و سپس ۳۵ سیکل PCR انجام شد که هر سیکل شامل ۳۰ ثانیه حرارت C° ۹۵ برای دناتوراسیون، ۳۰ ثانیه در حرارت C° ٦۰ برای عمل الحاق و ۳۰ ثانیه در حرارت C° ۷۲ بود و در نهایت برای تکثیر نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در حرارت C°۷۲ قرار داده شد. محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ به صورت باند ٥۳٤bp مشاهده گردید. محصولات PCR پس از انکوباسیون با آنزیم 1 U BbsI (MBI Fermentas, Vilnius, Lithuania) بر روی ژل آگارز ۲/۵٪ که با اتیدیوم برماید رنگ‌آمیزی شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. افرادی که ژنوتیپ CC (فرم وحشی) را داشتند، دارای دو باند با اندازه‌های ۳۲۷ bp وbp ۲۰۷ بوده، افراد هتروزیگوت با ژنوتیپ CG دارای سه باند با اندازه‌های bp ۳۲۷، bp ۲۰۷ و bp ٥۳٤ و افراد هموزیگوت با ژنوتیپ GG دارای یک باند ٥۳٤bp بودند.

آنالیز آماری

متغیرهای کمی بر اساس میانگین± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس درصد بیان شدند. تمام روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۵ انجام گرفت. مقایسه

[1] -Oral Glucose Tolerance Test
[2] - Body Mass Index

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

متغیرهای کمی بین گروه کنترل و بیمار با استفاده از student's T-test انجام گردید. آزمون Chi-square برای مقایسه متغیرهای کیفی و ANOVA برای مقایسه متغیرهای کمی در ژنوتیپ‌های گوناگون استفاده شد. مقادیر P کمتر از۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه مجموعاً ۱۱۳ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۸۳ نفر (۷۳/۸٪) مرد و ۳۰ نفر (۲٦/۲٪) زن بودند. این افراد شامل ٦٦ فرد سالم و ٤۷ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. خصوصیات کلینیکی و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. تفاوت معناداری در توزیع سن و نمایه توده بدن بین گروه مبتلا به دیابت نوع ۲ و غیر دیابتی وجود نداشت، اما مقدار قند خون ناشتا، کلسترول و HbA_1C در گروه دیابتی به طور معناداری بالاتر بود. همچنین، آنالیز نتایج نشان داد که بین تعداد عروق درگیر و ابتلا و یا عدم ابتلا به دیابت در افراد مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۱).

فراوانی ژنوتیپ و آلل‌های ٤۲۰- ژن رزیستین در بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد غیر دیابتی در جدول ۲ نشان داده شده است. توزیع ژنوتیپ‌های ٤۲۰- ژن رزیستین در بین افراد دیابتی و غیر دیابتی متفاوت بود (P=۰/۰۰۹). این توزیع نشان می‌دهد که فراوانی ژنوتیپ CC در افراد دیابتی حدود دو برابر افراد فاقد دیابت می‌باشد، به این ترتیب خطر نسبی ژنوتیپ CC برای دیابت ۲/۹۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸ ٦/٦ -۳٤ /۱) برآورد می‌گردد (P=۰/۰۰۹).

همچنین نسبت شانس برای ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به دیابت ۳/۷۸ با دامنه اطمینان ۹۵٪ بین ۱/٦۵ تا ۸/٦٦ بود.

فراوانی آلل C در افراد دیابتی بالاتر از افراد غیر دیابتی بوده است که البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است (P=۰/۱۳) بررسی‌ها همچنین نشان دادند که در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری با ژنوتیپ CC خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، دو برابر بیشتر می‌باشد.

به خاطر شیوع پایین ژنوتیپ GG و توزیع متفاوت ژنوتیپ CC در افراد دیابتی نوع ۲ افراد حامل آلل G (CG و GG) به صورت یک گروه در نظر گرفته شدند.

توزیع ژنوتیپ افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری قلب بر اساس شدت گرفتگی عروق نشان می‌دهد که هیچ تفاوت معناداری بین پلی‌مورفیسم ٤۲۰C/G- ژن رزیستین و شدت گرفتگی عروق وجود ندارد (P=۰/۳) (داده‌ها نشان داده نشدند). در نتیجه بیمارانی که دارای گرفتگی عروق در یک یا دو رگ بودند به صورت یک گروه واحد با عنوان افراد مبتلا به نوع خفیف یا متوسط بیماری و بیماران با سه رگ درگیر با عنوان گروه مبتلا به نوع شدید بیماری در نظر گرفته شدند.

جدول ۳ توزیع ژنوتیپ ٤۲۰C/G- ژن رزیستین بر اساس شدت گرفتگی عروق در افراد مورد مطالعه بعد از این طبقه‌بندی نشان می‌دهد. این توزیع نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ ٤۲۰C/G- ژن رزیستین و میزان درگیری عروق کرونر رابطه معناداری وجود دارد (P=۰/۰٤). نسبت شانس برای ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر ٤/۳۳ با دامنه اطمینان ۹۵٪ بین ۱/۰۲ تا ۱۸/۳۸ و خطر نسبی برای این بیماران ۲/۲۵با دامنه اطمینان ۹۵٪ بین ۰/۹۷ تا ۵/۱۹ برآورد گردید.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

جدول ۱- خصوصیات کلینیکی و بیوشیمیایی بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد غیر دیابتی در جمعیت ایرانی مبتلا به بیماری عروق کرونری

متغیرها*	گروه غیر دیابتی (n=٦٦)	گروه دیابتی (n=٤٧)	P
سن (سال)	۵۸±۸	۵۸±۹	۰/۹
نمایه توده بدن (kg/m^2)	۲۷/۳±۵	۲۸/۸±٦/۲	۰/۲
قند خون ناشتا (mg/dl)	۸٦±۱۸	۱۲۹±۵۳	۰/۰۱
کلسترول تام (mg/dl)	۱۷۱/۲±۷۱/۵	۲۱۸/٤±۳۹/۹	۰/۰٤
تری گلیسیرید(mg/dl)	۱٤۸±۵۲	۱٦٦±۹٤	۰/۱
hsCRP (mg/dl)	۲±۱/۱	۲/٤±۱/۸	۰/۱
HbA_1C (٪)	۵/۳±۰/۷	٦/۸±۱/۷	۰/۰۰۱
HDL(mg/dl)	٤۷±۱۲	٤۳±۸	۰/۲
تعداد عروق کرونری درگیر			
یک رگ درگیر (٪)	۳۳ (٪۵۰)	۳ (٪٦/۱)	
دو رگ درگیر (٪)	۱۷ (٪ ۲۵)	۱۷ (٪۳٦/۷)	۰/۰۱
سه رگ درگیر (٪)	۱٦ (٪ ۲۵)	۲۷ (٪۵۷/۱)	

*کلیه متغیرها به صورت اساس میانگین± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

جدول۲- فراوانی ژنوتیپ و آلل‌های ۴۲۰- ژن رزیستین در بیماران دیابتی نوع ۲ وافراد غیر دیابتی در جمعیت ایرانی مبتلا به بیماری عروق کرونری

ژنوتیپ در ناحیه ٤۲۰- پروموتر ژن رزیستین	گروه کنترل (n=٦٦)	گروه دیابتی (n=٤۷)	خطر نسبی (دامنه اطمینان۹۵ ٪)	P
CC	(۱٦) ٪۲٤/۲	(۲۳) ٪٤۸/۹	۲/۹۹ (٦/٦۸ تا ۱/۳٤)	۰/۰۰۹
CG	(٤۱) ٦۲/۱	(۱٦) ٪۳٤	۰/۳۱ (۰/٦۸تا۰/۱٤)	۰/۰۰٤
GG	(۹) ٪۱۳/٦	(۸) ٪۱۷	۱/۲۹ (۳/٦٦تا ۰/٤٦)	۰/۷۹
آلل C	(۷۳) ٪۵۵	(٦۲) ٪٦٦	۱/۵٦ (۲/۷تا ۰/۹)	۰/۱۳

جدول۳- توزیع ژنوتیپ در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری بر اساس تعداد عروق درگیر

شدت بیماری عروق کرونری	ژنوتیپ (٪)		P-value
	CC	GG+CG	
نوع خفیف یا متوسط بیماری (n= ۵۳)	۲۰ (٪ ۳۷/۵)	۳۳ (٪٦۲/۵)	۰/۰٤
نوع شدید بیماری (n=٦۰)	٤۳ (٪۷۲/۲)	۱۷ (٪۲۷/۸)	

بحث

اخیراً از رزیستین به عنوان یک سیتوکین التهابی مهم که ممکن است در پاتوژنز بیماری عروق کرونر دخیل باشد، یاد شده است. به دلیل نقش رزیستین در فرایندهای التهابی و همچنین تاثیر تنوع ژنتیکی در ناحیه پروموتور ژن آن بر میزان بیان رزیستین، بررسی پلی‌مورفیسم در پروموتور ژن رزیستین می‌تواند منجر به شناسایی نقش رزیستین در پاتوژنز آتروسکلروز گردد. پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- در ناحیه پروموتور ژن رزیستین یکی از رایج‌ترین پلی‌مورفیسم‌های بررسی شده می‌باشد که به نظر می رسد توزیع ژنوتیپ در این ناحیه با تنظیم بیان ژن رزیستین مرتبط باشد.

در مطالعه حاضر، ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونری که مبتلا به دیابت بودند نسبت به افراد غیر

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

دیابتی دو برابر بیشتر بود. همچنین افراد مبتلا به دیابت که دارای ژنوتیپ CC بودند بیشترین میزان قند خون ناشتا و HbA_1C را نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها داشتند که البته این اختلافات از نظر آماری معنادار نبودند. علاوه بر این فراوانی آلل C در گروه دیابتی در مقایسه با گروه غیر دیابتی بالاتر بود. نتایج ما مشابه با بررسی Ukkola و همکارانش در فنلاند بود. در مطالعه‌ای که توسط این گروه بر روی افراد غیر دیابتی و افراد دارای فشار خون بالا صورت گرفت میزان قند خون ناشتا وHbA_1C و میزان LDL در افراد دارای ژنوتیپ CC نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها بالاتر بود که البته این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبودند. همچنین در مطالعه صورت گرفته توسط Ukkola افراد دارای ژنوتیپ CC دارای بیشترین میزان مقاومت به انسولین و بالاترین میزان تری‌گلیسرید بودند [۲۳].

همچنین در مطالعه‌ای که توسط Wang و همکارانش بر روی یک جمعیت قفقازی صورت گرفت، مشخص گردید که ژنوتیپ CC در مقایسه با ژنوتیپ CG در ناحیه ٤۲۰- با کاهش حساسیت به انسولین مرتبط می‌باشد [۲٤]. این دو مطالعه نشان می‌دهند که آلل C در ناحیه ٤۲۰- با فنوتیپ‌های مرتبط با چاقی و دیابت مرتبط می‌باشند.

از سوی دیگر، نتایج به دست آمده از مطالعات صورت گرفته در چین [۲۵]، ژاپن [۲٦] و ایالت Quebec [۲۷] حاکی از این بود که بین آلل G ٤۲۰- و میزان بالای گلوکز، چربی خون و ابتلا به دیابت نوع ۲ رابطه وجود دارد. در عین حال، در بررسی‌های صورت گرفته توسط Engert و همکارانش در اسکاندیناوی [۲۷] و Norata و همکارانش در ایتالیا [۲۸]، ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های ٤۲۰- با دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین مشاهده نگردید.

در مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰-، ژن رزیستین با میزان گرفتگی عروق نشان داد که خطر ابتلا به نوع شدید بیماری عروق کرونری در افراد دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد داری آلل G بیشتر می‌باشد. نتایج ما حاکی از این بود که بیماران دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها دارای بیشترین میزان گرفتگی عروق (سه رگ درگیر) بودند. همچنین، نتایج مطالعه حاضر بیان داشت که شدت درگیری عروق در افراد دیابتی نسبت به غیر دیابتی بالاتر می‌باشد. این نتایج مشابه با مطالعه Ukkola و همکارانش در فنلاند بود که نشان دادند افرادی که دارای ژنوتیپ CC هستند، دارای بیشترین مقدار عوامل خطرساز دخیل در ایجاد بیماری‌های عروق قلبی می‌باشند [۲۳].

بررسی مقالات نشان می‌دهد که در ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- و فنوتیپ‌های مرتبط با آتروژنز مطالعات اندکی صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که توسط Tang و همکارانش در چین [۲۹] صورت گرفت، نشان داده شد که افراد دارای ژنوتیپ GG و CG در مقایسه با ژنوتیپ CC به نوع پیشرفته‌تر بیماری عروق کرونر مبتلا می‌شوند، اگرچه این رابطه از نظر آماری معنادار نبود. از سوی دیگر مطالعه Tsukahara و همکارانش در ژاپن [۳۰] نشان داد که در افراد دارای ژنوتیپ GG و CG نسبت به ژنوتیپ CC خطر وقوع سکته قلبی بیشتر می‌باشد.

در کل نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ CC در مقابل CG و GG شانس ابتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر را افزایش می‌دهد. همان گونه که مشاهده می‌گردد، در نتایج به دست آمده در ارتباط با نقش رزیستین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم ناحیه ٤۲۰- ژن رزیستین با فنوتیپ‌های مرتبط با حالات التهابی، اختلافاتی وجود دارد. به نظر می‌رسد که تناقض بین نتایج به دست آمده مربوط به تفاوت‌های نژادی، تفاوت در جمعیت‌های مورد مطالعه از نظر تعداد نمونه، نحوه طراحی مطالعه و شاخص‌های درگیر در آتروسکلروز، توزیع سنی افراد باشد. همچنین برهم کنش بین سایر ژن‌های درگیر در اتیولوژی آتروسکلروز و فاکتورهای محیطی می‌تواند تا حدودی این عدم همخوانی در نتایج به دست آمده را توجیه نماید.

اگرچه یافته‌های این مطالعه که برای نخستین بار در ارتباط با پلی‌مورفیسم ژن رزیستین و بیماری عروق کرونر در ایران انجام شده است، از این حقیقت که خطر ابتلا به بیماری عروق پیشرفته در افراد دیابتی در مقایسه با افراد غیر دیابتی به مراتب بیشتر می‌باشد، حمایت می‌کند، اما به منظور شناخت سازوکاری که طی آن رزیستین بر شدت

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

بیماری عروق کرونری اثر می‌گذارد، می‌بایست مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاترصورت پذیرد.

سپاسگزاری

هزینه انجام این طرح توسط مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران تامین شده است.

مأخذ

1. Reilly MP, Lehrke M., Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–939.
2. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Plos Med* 2004; 1:e45.
3. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee R,Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
4. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:502–506.
5. Kusminski CM, McTernan PG & Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinic Sci* 2005; 109: 243–256.
6. Utzschneider KM, Carr DB, Tong J, Wallace TM, Hull RL, Zraika S, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. *Diabetologia* 2005; 48: 2330–2333.
7. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1844–1848.
8. Jung HS, Park KH, Cho MY, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheroma and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2006; 69:76-87.
9. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine–endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736–740.
10. Rae C, Graham A. Human resistin promotes macrophage lipid accumulation. *Diabetologia* 2006; 49:1112-1114.
11. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, et al. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005; 182: 241-248.
12. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M, et al .Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:379–380.
13. Hu WL, Qiao SB, Hou Q, Yuan JS. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin Med J* 2007; 120(10):871-875.
14. Pischon T, Bamberger CM, Kratzsch J, Zyriax BC, Algenstaedt P, Boeing H, Windler E. Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women. *Obes Res* 2005; 13:1764–1771.
15. Hoefle G, Saely CH, Risch L, Koch L, Schmid F, Rein P, et al. Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2007; 386: 1–6.
16. Qasim AN, Metkus TS, Tadesse M, Lehrke M, Restine S, Wolfe ML, et al. Resistin gene variation is associated with systemic inflammation but not plasma adipokine levels, metabolic syndrome or coronary atherosclerosis in non-diabetic Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70(5):698-705.
17. Osawa H, Yamada K, Onuma H , Murakami A, Ochi M, Kawata H ,et al . 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.
18. Cho YM, Youn B S , Chung S S , Kim K W , Lee H K , Yu K Y, et al.Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47: 559-565.
19. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1092-1101.
20. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:415–419.
21. Xu W, Yu L, Zhou W, Luo M. Resistin increases lipid accumulation and CD36 expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 376–382.
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539–53.
23. Ukkola O, Kunnari A, Kesäniemi YA. Genetic variants at the resistin locus are associated with the plasma resistin concentration and

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]

cardiovascular risk factors. *Regul Pept* 2008; 149:56–59.
24. Wang H, Chu WS, Hemphill C & Elbein SC. Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 2520–2524.
25. Xu JY, Sham PC, Xu A, Tso AW, Wat NM, Cheng KY, et al. Resistin gene polymorphisms and progression of glycaemia in southern Chinese: a 5-year prospective study. *Clin Endocrinol* 2007; 66:211–217.
26. Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, Ohashi J, Ochi M, Onuma H, et al.Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population. *Diabetes Care* 2007; 30: 1501-1506.
27. Engert JC, Vohl MC, Williams SM, Lepage P, Loredo-Osti JC, Faith J, et al . 5' flanking variants of resistin are associated with obesity. *Diabetes* 2002; 51(5):1629–1634.
28. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Tibolla G, Grigore L, Raselli S, et al. Effect of the -420C/G variant of the resistin gene promoter on metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction. *J Intern Med* 2007; 262: 104-112.
29. Tang NP, Wang LS, Yang L, Zhou B, Gu HJ, Sun QM, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter and the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 82-87.
30. Tsukahara T, Nakashima E, Watarai A, Hamada Y,Naruse K, Kamiya H, et al. Polymorphism in resistin promoter region at S420 determines the serum resistin levels and may be a risk marker of stroke in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabet Res Clin Prac* 2009; 84: 179-186.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-09-24]