مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه مهر- آبان ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۱) ۸۹-۸۴

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم ژن انتقال دهنده سروتونین و دیابت ملیتوس نوع ۲

حبیب‌اله ناظم[۱]، محمدعلی تخشید[۲*]، سید محمدباقر تابعی[۳]، فاطمه شعله‌ور[٤]، مونا انتظام[۳]، جمال منوچهری[۳]

چکیده

مقدمه: سروتونین با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد. انتقال دهنده سروتونین با انتقال سروتونین به سلول، شدت و مدت اثرات سروتونین را کنترل می کند. در پروموتر ژن انتقال دهنده سروتونین، یک ناحیه پلی مورفیک وجود دارد که موجب ایجاد دو آلل S و L می‌گردد. در یک مطالعه ارتباط این پلی‌مورفیسم با دیابت نوع ۲ نشان داده شده است. هدف از انجام این مطالعه بررسی بیشتر ارتباط پلی‌مورفیسم L/S با دیابت نوع ۲ و متغیرهای بیوشیمیایی سرم در جمعیت جنوب ایران می‌باشد.

روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی۹۰ بیمار دیابتی نوع ۲ و ۹۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت. فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های S و L در جمعیت مورد مطالعه به روش PCR مشخص گردید. سپس ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و متغیرهای بیوشیمیایی سرم شامل قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول و HbA_1c بررسی گردید.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌های S و L در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد کنترل سالم مشاهده نگردید. میزان تری‌گلیسرید سرم در افراد دیابتی با ژنوتیپ SS نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها بیشتر بود ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم پروموتر ژن انتقال دهنده سروتونین با دیابت نوع ۲ همراهی ندارد. ولی آلل S همراه با افزایش تری‌گلیسرید سرم در افراد دیابتی است.

واژگان کلیدی: سروتونین، پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR، ژن 5-HTT، دیابت ملیتوس نوع ۲

۱- دانشگاه پیام نور مرکزی

۲- مرکز تحقیقات فناوری و تشخیص آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- دانشکده پزشکی، بخش ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

٤- دانشگاه آزاد اسلامی ارسنجان و پیام نور فسا

* ***نشانی:*** فارس، شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده پیراپزشکی، مرکز تحقیقات فناوری و تشخیص آزمایشگاهی، تلفن: ۰۹۱۷۳۱۲۱۶۹۹، نمابر: ۲۲۸۹۱۱۳-۰۷۱۱، پست الکترونیک: takhshidma@sums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۸/۱۲/۲۷ **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۹/۰۵/۱۶** **تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۵/۲۸**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

مقدمه

سروتونین (5-Hydroxy Tryptamine) از کنترل کننده‌های مهم تعادل انرژی در بدن می‌باشد. در مراکز کنترل تغذیه مغز، سروتونین رفتار تغذیه‌ای و مصرف انرژی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در خارج از سیستم عصبی، سروتونین با اثر بر بافت‌های محیطی، هموستاز گلوکز را کنترل می‌کند [۱]. برخی مطالعات، حاکی از ارتباط سیستم سروتونرژیک با دیابت نوع ۲ می‌باشد. به عنوان مثال، در ایالات متحده از ترکیبات سروتونرژیک در درمان چاقی و دیابت نوع ۲ استفاده می‌گردد [۳،۲]. از طرف دیگر، حذف ژن رسپتور 5-HTC2 سروتونین در موش‌های آزمایشگاهی، موجب مقاومت به انسولین و ایجاد دیابت نوع ۲ می‌گردد [٥،٤]. در حالی که استفاده از آگونیست‌های رسپتور 5-HTC2 تحمل گلوکز را افزایش داده و دیابت را بهبود می‌بخشد [٦].

انتقال دهنده سروتونین (5-Hydroxy Tryptamine transporter; 5HTT) از اجزای مهم سیستم سروتونرژیک بدن می‌باشد. این انتقال دهنده در غشای نورون‌ها، سلول‌های انتروکرومافین روده و پلاکت‌ها وجود دارد و با انتقال سروتونین از فضای سیناپسی به درون سلول شدت و مدت زمان اثرات سروتونین را کنترل می‌کند [۷]. ژن 5-HTT بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۷ (17q11.2) قرار دارد. در ناحیه پروموتور این ژن یک ناحیه پلی‌مورفیک به نام 5-HTTLPR وجود دارد، که شامل تعداد متفاوتی از تکرارهای ٤٤ جفت بازی است. این پلی‌مورفیسم موجب ایجاد آلل کوتاه (S) و آلل بلند (L) می‌گردد. آلل S دارای ١٤ توالی تکراری و آلل L دارای ١٦ توالی تکراری در ناحیه پلی‌مورفیک پروموتر می‌باشند [۸]. پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR بر میزان نسخه‌برداری و بیان ژن 5-HTT اثر می‌گذارد. میزان رونویسی از آلل S، ۲ تا ۳ برابر کمتر از آلل L است. در نتیجه، سلول‌های دارای آلل S دارای تعداد کمتری 5-HTT هستند و کارایی کمتری برای بازجذب سروتونین دارند [۱۰،۹].

پاره‌ای مطالعات، احتمال همراهی پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با دیابت نوع ۲ را مطرح ساخته‌اند. Tonietti و همکارانش [۱۱] نشان دادند که آلل S، یک عامل خطر چاقی مستقل از سن و جنس در بزرگسالان است. از طرف دیگر، مشخص شده است که افراد دارای ژنوتیپ SS پس از یک ماه تغذیه با یک رژیم غذایی، تغییرات بیشتری را در قند خون ناشتا نشان می‌دهند [۱۲]. ارتباط پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR و دیابت نوع ۲ تنها در یک مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه، که اخیراً و همزمان با انجام مطالعه حاضر انجام شد، Lordanidou و همکارانش نشان دادند که خطر بروز دیابت نوع ۲ در افراد دارای آلل S بیشتر است [۱۳]. تا کنون مطالعه‌ای در مورد ارتباط پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR و دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی و سایر جمعیت‌ها انجام نشده است و همچنین ارتباط این پلی‌مورفیسم با متغیرهای بیوشیمیایی سرم مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، مطالعه حاضر به منظور بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با دیابت نوع ۲ و متغیرهای بیوشیمیایی سرم در جمعیت جنوب ایران انجام گرفت.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه بر روی ۹۰ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۹۰ نفر فرد سالم به عنوان گروه کنترل غیر دیابتی انجام شد. بیماران دیابتی از مراجعین به بیمارستان نمازی شیراز انتخاب گردیدند. تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲ در این بیماران بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت بود [١٤]. در مورد هر فرد بیمار، پرسشنامه‌ای شامل شاخص‌های اپیدمیولوژیک از قبیل سن، جنس، شغل و مدت ابتلا به دیابت تکمیل گردید.

گروه کنترل از افراد سالمی که جهت اهدای خون به سازمان انتقال خون شیراز مراجعه داشتند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. این افراد سالم بوده و معیارهای ابتلای به دیابت نوع ۲ را نداشتند. از تمامی بیماران و افراد سالم جهت نمونه‌گیری رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

پس از ۱۲ ساعت گرسنگی شبانه، از افراد تحت مطالعه خون‌گیری انجام شد. سپس مقدار تری‌گلیسرید (TG)، قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_1c) و کلسترول سرم با روش‌های استاندارد آزمایشگاهی اندازه‌گیری گردید.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ 5HTTLPR

برای هر فرد بیمار و سالم، DNA ژنومی از گلبول‌های سفید استخراج گردید. برای تعیین پلی‌مورفیسم دو آللی 5-HTTLPR، ناحیه پلی‌مورفیک پروموتر به روش PCR تکثیر گردید. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰ µl شامل: ۱۰۰ng DNA، ۲/۰ mM $MgCl_2$، ۰/۲ mM dNTPs، ۰/٤ از هر پرایمر و ۲ واحد Taq پلیمراز انجام گرفت. Taqپلیمراز و نوکلئوتیدها از شرکت سیناژن خریداری گردید. توالی پرایمرها (شرکت MWG آلمان) به قرار زیر بود:

Forward: 5'GGCGTTGCCGCTCTGAATGC3'
Reverse: 5' GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC 3'

مراحل PCR شامل، دناتوره کردن اولیه در ۹٤ °C به مدت ۵ دقیقه و سپس تکثیر ژنوم طی ۳۰ چرخه بود. هر چرخه تکثیر از ٤۵ ثانیه در ۹٤ °C، ٤۵ ثانیه در ٦۰°C، ٤۵ ثانیه در ۷۲°C تشکیل شده بود. تکثیر نهایی در ۷۲ °C به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت.

محصولات PCR بر روی ژل۲/۵ درصد آگاروز جدا شدند. آلل‌ها پس از رنگ‌آمیزی ژل با اتیدیوم بروماید، به صورت باند ٤۸٤bp (آلل S) و یا bp ۵۲۸ (آلل L) مشخص شدند. افراد با ژنوتیپ SS دارای یک باند به اندازه ٤۸٤bp، افراد با ژنوتیپ LL دارای یک باند به اندازه bp ۵۲۸ و افراد با ژنوتیپ LS دارای دو باند به اندازه‌های ٤۸٤bp و ۵۲۸bp می‌باشند.

آنالیز آماری

متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس درصد بیان شدند. از تست Chi-square جهت ارزیابی انحراف از تعادل هاردی واینبرگ و همچنین برای مقایسه فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها بین گروه‌های مورد مطالعه استفاده گردید. نسبت شانس (odds ratio: OR) و ضریب اطمینان ۹۵٪ با استفاده از آزمون آنالیز رگرسیون لوجیستیک (logistic regression) تعیین شد.

مقایسه متغیرهای کمی بین گروه کنترل و بیمار با استفاده از student-t test و مقایسه متغیرهای کمی بین ژنوتیپ‌های مختلف در هر گروه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) انجام شد.

یافته‌ها

مشخصات بیوشیمیایی و بالینی افراد بیمار و سالم در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه کنترل و دیابتی از نظر سنی در یک رده قرار داشتند و اختلاف فراوانی نمونه‌های زن و مرد بین دو گروه معنی‌دار نبود. میانگین مقادیر FBS (P< ۰/۰۰۱)، TG (P< ۰/۰۵) و HbA_1c (P< ۰/۰۵) در بیماران دیابتی بطور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بود. اختلاف معنی‌داری در میزان کلسترول بین دو گروه مشاهده نگردید.

فراوانی ژنوتیپ‌ها در هر دو گروه دارای تعادل هاردی واینبرگ بود. درصد شیوع ژنوتیپ‌های LL، LS و SS در افراد سالم مورد بررسی در این مطالعه به ترتیب ٤٦/۷٪، ۳٦/٦٪ و ۱٦/۷٪ و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به ترتیب ٤۳/۳٪، ٤۰٪ و ۱٦/۷٪ بود (جدول ۲). در مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین دو گروه تحت مطالعه تفاوت معنی‌داری ملاحظه نگردید. تفاوت معنی‌داری در احتمال ابتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ برای افراد حامل آلل S (LS +SS) نسبت به افراد فاقد آللS (LL) (OR =۰/٥٤ و CI= ۰/۳۲۵–۱/۱٦۹) و در بیماران حامل آلل L (LS + LL) نسبت به افراد فاقد آلل L (SS) (OR =۰/٤۵ و ۱/۹– CI= ۰/٤۵) مشاهده نگردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها هیچگونه اختلاف معنی‌داری در فراوانی ژن‌ها و آلل‌ها بین افراد مذکر و مؤنث تحت مطالعه نشان نداد.

بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی نمونه‌های بیمار در ژنوتیپ‌های مختلف نشان داد که میانگین میزان TG در بیماران دیابتی دارای ژنوتیپ SS بطور معنی‌داری (P <۰/۰۰۱) نسبت به بیماران دارای ژنوتیپ LL و LS بیشتر است. اختلاف معنی‌داری در مقادیر FBS، TG و HbA_1c در بین بیماران دارای ژنوتیپ‌های مختلف مشاهده نگردید (جدول۳).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

جدول ۱- توزیع متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در بیماران دیابتی و افراد سالم

شاخص	افراد دیابتی (n =۹۰)	افراد سالم (n =۹۰)
سن (سال)	٦۰± ٦	٦۲±٤
جنسیت (مرد / زن)	٤۳ (٪٤۷/۷) / ٤۷(٪۵۲/۳)	٤۸(٪۵۳/۳)/٤۲(٪٤٦/۷)
فشار خون سیستولی(mmHg)	۱٤۸/۳±۱۷/٦	۱۳۸/۲±۱۸/۱
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۲/۵±۱۱/۳	۸۱/۹±۱۰/۵
قند خون ناشتا (mg/dl)	۲۳٦/۷±۵۹	۸۸/۵±۱۲/۳*
کلسترول (mg/dl)	۱۷٤/۱±۵۳/۳	۱۸۰/۳±٤۹/۸
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۳۳±۱٤	۱۹۲±۸۰*
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۷/۳±۲/٤	۵/۲±۱/٦*

مقادیر بر حسب میانگین ± انحراف معیار بیان گردیده است. از آزمون student-t test برای مقایسه متغیرهای کمی بین گروه کنترل و گروه دیابتی استفاده گردید. متغیرهای دارای اختلاف معنی‌دار در P<۰/۰۵ با علامت * مشخص شده‌اند. در سایر متغیرها بین گروه کنترل و دیابتی اختلاف معنی‌داری در P <۰/۰۵ مشاهده نشد.

جدول ۲- فراوانی ژنوتیپ‌ها و الل‌های 5-HTTLPR در افراد دیابتی و سالم

	گروه افراد دیابتی (n=۹۰)		گروه افراد سالم کنترل (n=۹۰)	
	تعداد (درصد)	CI ٪۹۵	تعداد (درصد)	CI ٪۹۵
ژنوتیپ				
LL	۳۹(٤۳/۳)	٤۲/٦-٤۵/٤	٤۲(٤٦/۷)	٤۵/٦۲-٤۹/۵
LS	۳٦(٤۰)	۳۹/٤۸-٤۱/۸	۳۳(۳٦/٦)	۳٤/۷-٤۲/۲٤
SS	۱۵(۱٦/۷)	۱٦/۱۸-۲۰/۰	۱۵(۱٦/۷)	۱۵/٤-۱۹/۵
حاملین آلل S				
حضور آلل S	۵۱(۵٦/۷)	۵۵/٦-٦۱/۸	٤۸(۵۳/۳)	۵۰/۱-٦۱/۷٤
غیاب آلل S	۳۹(٪٤۳/۳)	٤۲/٦-٤۵/٤	٤۲(٤٦/۷)	٤۵/٦۲-٤۹/۵
آلل (۲n)				
L	۱۱٤(٦۳/۳)	٦۳/۹۸-٦۵/٤	۱۱۷(٦۵)	٦٤/۵۹-٦۷/۰۲
S	٦۰(۳٦/۷)	۳۵/۱٦-۳۸/۱۱	٦۳(۳۵)	۳٤/۲۵-۳۷/۳۵

ازآزمون Chi-square برای مقایسه فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها بین گروه‌های مورد مطالعه، و از آزمون آنالیز رگرسیون لوجیستیک (logistic regression) جهت تعیین محدوده اطمینان (CI=٪۹۵) استفاده گردید. اختلاف معنی‌داری (P<۰/۰۵) در فراوانی ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌ها بین گروه کنترل و گروه دیابتی مشاهده نگردید.

جدول ۳ - توزیع متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی بر مبنای ژنوتیپ 5-HTTLPR در بیماران دیابتی

متغیر	LL	LS	SS
سن (سال)	٦۰±۵	۵۹±۵	٦۰±٦
جنسیت(مرد و زن)	۱۸/۲۱	۱۹/۲۰	۸/۷
فشار خون سیستولی(mmHg)	۱٤۵/۲±۱٦/۹	۱٤۸/۱±۱۵/٤	۱٤۱/۹±۱٤/۷
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۱/۳±۱۱/۵	۷۹/۸±۱۲/۳	۸۰/٦±۱٤/۷
قند خون ناشتا (mg/dl)	۲٤۲±٦۱	۲۳٦±٦۹	۲۳۰±٤۹
کلسترول (mg/dl)	۱۸۲/٤±۵۵	۱٦۹/۱±٦٦/۷	۱۷۰/٦±۳۲/٤
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۷۵±۵٤	۲۲۱±۱۲۱	۳۱۵±٦٦*
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۷/۳±۱/۸	۷/۵±۲	۷/٤±۱/٤

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان گردیده است. از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه متغیرهای بالینی بین ژنوتیپ‌های مختلف استفاده گردید. متغیرهای دارای اختلاف معنی‌دار در P <۰/۰۵ با علامت (*) مشخص شده‌اند. در سایر متغیرها بین گروه کنترل و دیابتی اختلاف معنی‌داری در P < ۰/۰۵ مشاهده نشد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

بحث

سیستم سروتونرژیک، شامل سروتونین، گیرنده‌های سروتونین و انتقال دهنده سروتونین است. ارتباط سیستم سروتونرژیک بدن با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ در مطالعات ژنتیکی و فارماکولوژیکی مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است. در اغلب این مطالعات، همراهی رسپتورهای سروتونین با دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفته است [٦-٤] و نقش انتقال دهنده سروتونین کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. انتقال دهنده سروتونین با برداشت سروتونین از محیط خارج سلولی، به اثرات سروتونین پایان می‌دهد. با توجه به ارتباط سروتونین و گیرنده‌های آن با دیابت نوع ۲، بررسی نقش انتقال دهنده سروتونین در این زمینه منطقی به نظر می‌رسد. تعداد انتقال دهنده سروتونین در یک سلول بستگی به پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR در ناحیه پروموتر ژن 5HTT دارد؛ به طوری که سلول‌های دارای آلل L، انتقال دهنده بیشتری در غشای خود دارند و از توانایی بیشتری در برداشت سروتونین از محیط خارج سلولی برخوردارند [۷،۹،۱۰]. اخیراً، در یک مطالعه ارتباط همراهی پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با دیابت نوع ۲ در جمعیت یونان مورد مطالعه قرار گرفت [۱۳]. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که آلل S یک عامل خطرساز مستقل از سن و جنس برای دیابت نوع ۲ می‌باشد. مطالعه ما، دومین بررسی همراهی پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با دیابت نوع ۲ می‌باشد.

در مطالعه حاضر، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR و دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی مشاهده نشد و فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در جمعیت دیابتی و جمعیت کنترل سالم اختلاف معنی‌داری نداشت. اختلاف در فراوانی آلل‌ها در جمعیت‌های مختلف می‌تواند یکی از دلایل اختلاف نتایج این مطالعه با نتایج Lordanidou و همکارانش [۱۳] باشد. فراوانی آلل S، در جمعیت مورد مطالعه ما ۳۵ درصد بود که از فراوانی آلل S در جمعیت اروپایی و آمریکای شمالی (٤۳ درصد) و جمعیت آسیای جنوب شرقی (۸۰ درصد) کمتر می‌باشد [۱۷-۱٤]. رژیم غذایی، تحرک فیزیکی و عادات غذایی، در شیوع و استعداد ابتلا به مقاومت به انسولین و بروز دیابت نوع ۲ مؤثر هستند. اختلاف دو جمعیت مورد مطالعه از لحاظ عوامل فوق، می‌تواند دلیل دیگری بر اختلاف نتایج این دو مطالعه باشد [۱۸].

یافته دیگر این مطالعه، بالاتر بودن میزان تری‌گلیسرید سرم در افراد دیابتی دارای آلل S است. اثر سیستم سروتونرژیک، بر میزان تری‌گلیسرید سرم در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است. Zhang و همکاران، ارتباط پلی‌مورفیسم ژن رسپتور 5-A سروتونین با میزان بالای تری‌گلیسرید سرم را نشان دادند [۱۹]. سازوکار همراهی آلل S با افزایش تری‌گلیسرید سرم پیچیده به نظر می‌آید. این اثر می‌تواند مربوط به تاثیر سروتونین بر ساخت تری‌گلیسرید در کبد باشد. چنان که میزان تری‌گلیسرید کبد در موش‌های فاقد انتقال دهنده سروتونین و تغذیه شده با فروکتوز، بیشتر از موش‌های طبیعی دارای انتقال دهنده سروتونین است [۲۰]. سازوکار احتمالی دیگر، همراهی آلل S با افسردگی، استرس و اضطراب می‌باشد [۲۳-۲۱]. استرس بر متابولیسم لیپیدها اثر می‌گذارد. استرس با تحریک سیستم آدرنرژیک و درنتیجه تحریک لیپولیز، لیپیدهای خون را افزایش می‌دهد [۲٤]. به علاوه، استرس با مهار لیپوپروتئین لیپاز موجب اختلال در پاکسازی لیپیدهای خون می‌شود [۲۵].

تعداد متوسط جمعیت مورد مطالعه و عدم اطلاع دقیق از رژیم غذایی بیماران از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. با توجه به اینکه مطالعه ما دومین مطالعه بررسی همراهی پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR و دیابت نوع ۲ به شمار می‌رود، تکرار این مطالعه در یک جمعیت بزرگ‌تر و با توجه ویژه به رژیم غذایی لازم به نظر می‌رسد.

در مجموع، مطالعه ما نشان داد که پلی‌مورفیسم 5-HTTLPR با دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی ارتباط ندارد. ولی همراهی آلل S با افزایش تری‌گلیسرید سرم در افراد دیابتی نشان داده شد.

سپاسگزاری

این طرح با حمایت مالی واحد تحصیلات تکمیلی دانشگاه پیام نور مرکزی انجام گرفت. از همکاری کارکنان محترم سازمان انتقال خون شیراز در انجام این مطالعه تقدیر و تشکر می‌گردد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

مأخذ

1. Lam DD, Heisler KL. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–24.
2. Dourish CT. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatments for obesity? *Obes Res* 1995; 3: 449S–462S.
3. Simansky KJ. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res* 1996; 73: 37–42.
4. Bonasera SJ, Tecott LH. Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol Ther* 2000;88: 133–142.
5. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. *Nat Med* 1998; 4:1152–1156.
6. Zhou L, Sutton GM, Rochford JJ, Semple RK, Lam DD, Oksanen LJ, etal. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways. *Cell Metab* 2007; 6:398-405.
7. Smeraldi E, Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Catalano M. Serotonin-transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. *Psychiatr Genet* 2006;16: 153–158
8. Lesch KP, Balling U, Gross J. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm* 1994; 95: 157–162.
9. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riedezez P, Bengel D. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621–2624.
10. Mortensen OV, Thomassen M, Larsen MB, Whittemore SR, Wiborg O. Functional analysis of a novel human serotonin transporter gene promoter in immortalized raphe cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 68: 141–148.
11. Tonietti M, Trifone L, Kanevsky D, González CD, Pirola CJ. Short allele of serotonin transporter gene promoter is a risk factor for obesity in adolescents. *Obesity* 2007; 15: 271-6.
12. Yamakawa M, Fukushima A, Sakuma K, Yanagisawa Y, Kagawa Y.Serotonin transporter polymorphisms affect human blood glucose control. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1165–1171.
13. Iordanidou M, Tavridou A, Petridis I, Arvanitidis KI, Christakidis D, Vargemezis V, etal. The serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) is associated with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 167-71.
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
15. Dennis L, Alicja Lerner. Serotonin transporter: Gene, Genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109-123.
16. Delbruck SJ, Wendel B, Grunewald I, Sander T, Morris-Rosendahl D, Crocq MA, etal. A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 79: 214–220.
17. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African– and European–American and Japanese populations and in alcohol–dependent subjects. *Hum Genet* 1997; 101: 243–246.
18. Fruchter O. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
19. Zhang Y, Smith EM, Baye TM, Eckert JV, Abraham LJ, Moses EK, etal. Serotonin (5-HT) receptor 5A sequence variants affect human plasma triglyceride levels. *Physiol Genomics* 2010; 7: 42: 168-76.
20. Haub S, Kanuri G, Volynets V, Brune T, Bischoff SC, Bergheim I.Serotonin reuptake transporter (SERT) plays a critical role in the onset of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G335-344.
21. Ohira H, Matsunaga M, Isowa T, Nomura M, Ichikawa N, Kimura K, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene modulates brain and physiological responses to acute stress in Japanese men. *Stress* 2009; 12: 533-543.
22. Lesch KP, Bengel D, Heils A. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Personality SERT phenotype first reported in large sib–pair sample. *Science* 1996; 274: 1527–1531.
23. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539–544.
24. Brindley DN, McCann BS, Niaura R, Stoney CM, Suarez EC. Stress and lipoprotein metabolism: Modulators and mechanisms. *Metabolism* 1993; 42: 3–15.
25. Stoney CM, Hughes JW, Kuntz KK. Cardiovascular stress responses among Asian, Indian and European American women and men. *Ann Behav Med* 2002; 24: 113–121.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]