مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۸؛ دوره ۸(شماره ۳) ۲۳۶-۲۲۷

تاثیر ژنوتیپ ویسفاتین بر میزان نیاز به داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

آرش حسین نژاد*[۱] ، خدیجه میرزایی[۱]، محمدجواد حسین زاده[۲]، نازیلا جعفری[۱]، اعظم نجم افشار[۱]، مظاهر رحمانی[۱]، باقر لاریجانی[۱]

چکیده

مقدمه : بیماری دیابت نوع ۲ با افزایش ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن و نیز افزایش میزان مرگ و میر مرتبط است. درمان این بیماری با داروهای خوراکی آنتی دیابتیک ، تحت تاثیر تفاوت های فردی در پاسخ های فارماکوکینتیک و بالینی است. از جمله عوامل مهم مرتبط با تفاوت های فردی نقش عوامل ژنتیکی در زیست دسترسی ،انتقال ، متابولیسم و عملکرد داروست. هدف از این مطالعه بررسی نقش پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (rs2110385) ژن ویسفاتین بر میزان نیاز به داروهای خوراکی کنترل کننده قند خون در حفظ هموستاز گلوکز در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی، ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفتند. تست های آزمایشگاهی شامل FBS ، HbA1C، G2h ، سطح سرمی ویسفاتین ، انسولین و آدیپونکتین بود. شاخص های مقاومت به انسولین (HOMA) و حساسیت به انسولین (QUICKI) محاسبه شد. ژنوتیپ پلی مورفیسم مورد مطالعه با استفاده از روش PCR-RFLP انجام گردید.

یافته‌ها: بین سطوح FBS ،HbA1C، G2h ،غلظت انسولین ناشتا، شاخص های HOMA و QUICKI و نیز دوز مصرف متفورمین در میان انواع ژنوتیپ اختلاف معناداری یافت نشد. مقدار دوز مصرفی داروی گلیبن کلامید برای حفظ هموستاز گلوکز در سطوح یکسان ، در ژنوتیپ GG نسب به سایر ژنوتیپ‌ها به طور معناداری کمتر بود. حال آنکه اختلاف معناداری در مورد دوز مصرفی متفورمین در میان ژنوتیپ‌ها مشاهده نشد.

نتیجه گیری : از آنجایی که گلیبن کلامید در دسته داروهای ترشح کننده انسولین طبقه بندی می شود، به نظر می رسد واریانت‌های ژن ویسفاتین تنظیم کننده ترشح انسولین باشند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده تاثیر پلی مورفیسم واقع در پروموتر ژن ویسفاتین ،روی بیان آن مورد ارزیابی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: ژنوتیپ ویسفاتین ،داروهای خوراکی آنتی دیابتیک ،شاخص HOMA، شاخصQUICKI ،دیابت نوع۲

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

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، تلفن: ۳۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۸۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۸/۱/۱۷ تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۶

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

مقدمه

بیماری دیابت نوع ۲، باعث افزایش احتمال ابتلا به بسیاری از بیماری‌های دیگر مانند بیماری‌های قلبی –عروقی و سکته، پرفشاری خون، رتینوپاتی، نابینایی، بیماری کلیوی پیشرفته و نوروپاتی می‌شود [۳-۱].شیوع این بیماری به سرعت در حال افزایش است که علت عمده آن افزایش چاقی و سایر عوامل خطر متابولیک است[۶-۴]. افزایش بافت چربی به ویژه در ناحیه شکمی شایعترین ویژگی متابولیکی در بیماری دیابت است [۷]. آزاد شدن آدیپوکین‌ها از آدیپوسیت‌ها یا سایر بافت‌هایی که ماکروفاژ نیز ترشح می‌کنند، باعث ایجاد شرایط التهابی مزمن می‌شوند که نقش مهم در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ دارد[۱۱-۸]. ویسفاتین آدیپوکین جدیدی است که در گذشته با عنوان فاکتور فزاینده کلونی پیش سلول‌های B (PBEF)[1] شناخته می‌شد که نقش مهمی در تنظیم گلوکز ایفا می‌کند[۱۲]. نتایج مطالعات پیشین نشان داده که غلظت پلاسمایی ویسفاتین در افرادی که چاقی شکمی دارند و یا مبتلا به دیابت هستند، افزایش می‌یابد [۱۳]. از سوی دیگر دریافته‌اند که غلظت سرمی ویسفاتین تحت تاثیر غلظت گلوکز می‌باشد و این تاثیر توسط پذیری توسط برخی داروها تغییر می‌کند[۱۴].

اخیراً نتایج مطالعه‌ای نشان داده که با کنترل دقیق قند خون در بیماران دیابتی، سطح ویسفاتین پلاسما همراه با سطح HbA1C کاهش می‌یابد. بنابراین ممکن است کاهش انسولین که به دنبال اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس اتفاق می افتد، با تغییرات غلظت ویسفاتین قابل جبران باشد [۱۵].

مطالعات اخیر در ناحیه پروموتر ژن ویسفاتین، پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی را شناسایی کرده اند که تعدادی از آنها در ابتلا به دیابت نوع ۲ و هموستاز گلوکز نقش دارند [۱۶]. این پلی مورفیسم ها در ناحیه کد کننده و یا مناطق تنظیمی ژن ویسفاتین با سطح گلوکز پلاسما، قند خون ۲ ساعته و سطح انسولین همراهی داشته اند[۱۹-۱۷].

از مهمترین داروهای کاهنده قند خون که در کنترل هیپرگلیسمی استفاده می شود ؛ گلیبن‌کلامید (Glyburide, Micronase, Diabeta, Glynase) از دسته ترشح کننده‌های انسولین (سولفونیل اوره آز) [۲۰] و متفورمین (Glucophage,Glumetza) از دسته حساس کننده های انسولین (بیگوانید) [۲۱] می باشند.

سولفونیل اوره آزها، کانال های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری فسفات سلول‌های بتای پانکراس را می بندند که باعث دپلاریزه شدن آنها و رهایش انسولین می‌شود [۲۲].

متفورمین از جمله داروی خوراکی کاهنده قند خون با نتایج بالینی مطلوب است. متفورمین باعث افزایش حساسیت به انسولین و کاهش هیپرانسولینمی می شود که منجر به کاهش معناداری در سطح پلاسمایی لپتین ، کلسترول ، تری گلیسرید و اسیدهای چرب آزاد می شود[۲۵-۲۳].

اخیراًبرخی مطالعات اهمیت پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی را در پاسخ به درمان با داروهای خوراکی آنتی دیابتیک نشان داده اند. برخی از این مطالعات همراهی ژنوتیپ برخی آدیپوکین‌ها مانند آدیپونکتین را با پاسخ به درمان با داروهای خوراکی آنتی دیابتیک گزارش کرده‌اند [۲۶،۲۷].

با توجه به تاثیر پلی مورفیسم ژن ویسفاتین بر هموستاز گلوکز ، این مطالعه به منظور ارزیابی تاثیر SNP(rs2110385) که در منطقه پروموتر ژن ویسفاتین واقع است بر مقاومت به انسولین ، حساسیت به انسولین و پاسخ به داروهای خوراکی آنتی دیابتیک طراحی شده است.

روش‌ها

جمعیت مورد بررسی و ارزیابی های تن سنجی

افراد شرکت کننده در این مطالعه از میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان دکتر شریعتی از بهمن سال ۱۳۸۶ تا خرداد سال ۱۳۸۷ بودند. معیار تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲ در این بیماران بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت بود [۲۸]. معیار ورود به مطالعه شامل سن بیش از ۴۰ سال، نمایه توده بدنی بالاتر از ۲۵ kg/m^2 ، و حداقل گذشت زمان ۲ سال از زمان تشخیص دیابت و حداقل مدت درمان با داروهای خوراکی آنتی دیابتیک به مدت ۱ سال بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل سابقه ابتلا به دیابت نوع ۱، انسولین درمانی و ابتلا به هر نوع بیماری مزمن

1- pre-B cell colony-enhancing factor

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

دیگر به جز دیابت نوع ۲ بود. دوز مصرفی داروهای آنتی دیابتیک بیماران مورد بررسی در ۸ هفته گذشته یادداشت گردید. رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از تمام افراد شرکت کننده پیش از ورود به مطالعه گرفته شد. پروتکل مطالعه به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم تصویب گردید.

ارزیابی های آزمایشگاهی

نمونه‌های 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 تست‌های آزمایشگاهی در C^o ۸۰- نگهداری شد. هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) با روش HPLC [1] تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 Ingland اندازه‌گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. سطح گلوکز پلاسما (FPG[2]) با روش GOD/PAP، انجام شد. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT[3]) بر طبق استاندارد سازمان جهانی بهداشت [۲۹] انجام گردید. بر طبق آن به بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۷۵ گرم گلوکز محلول در ۲۵۰میلی لیتر آب‌داده‌شد و نمونه گیری پس از ۱۲۰ دقیقه به منظور تعیین غلظت سرمی گلوکز با استفاده از روش GOD/PAP (روش آزمایشگاهی رندوکس)انجام شد. سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰ pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی[4] درون گروهی[5] وبین گروهی[6] 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 µlU/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).

محاسبه HOMA و QUICKI

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 [۳۰].
شاخص حساسیت به انسولین یا QUICKI طبق فرمول زیر محاسبه گردید :
(IS_{QUICKI}= 1/ [log (fasting insulin) +log (fasting glucose)] [31].

استخراج DNA

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

تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومیک تمام افراد به منظور تعیین نوکلئوتید G یا T در موقعیت 4689G/T- ژن ویسفاتین با روش RFLP-PCR، مورد ارزیابی قرار گرفت. ژنوتیپ ویسفاتین با استفاده از کیت ژنوتیپ ویسفاتین RS2110385 طراحی شده توسط نویسندگان تعیین گردید.

آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند. از نرم افزار رایانه‌ای SPSS ویرایش ۱۵ برای آنالیز های آماری استفاده شد. آزمون T-test برای مقایسه متغیرهای کمی به کار گرفته شد. آنالیز تمام متغیر های کیفی با آزمون chi-squre انجام گردید. همچنین از ANOVA برای مقایسه متغیرهای کمی در میان ژنوتیپ ها استفاده شد . سطح معناداری تمام آزمون‌ها با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ که شامل ۲۰ (۲۱/۲ ٪) مرد و ۷۴ (۷۸/۸ ٪) زن بودند شرکت کردند. مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. از این بیماران ۵۰ نفر (۵۳/۱۹ ٪) دارای وضعیت کنترل ضعیف قند خون (۷

1 -High Pressure Liquid Chromatography
2 -Fasting plasma glucose
3 -Oral glucose tolerance test
4 -Coefficient of variation
5 -Inter-assay
6 -Intra-assay

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

(HbA1C% ۴۶/۸۱ ٪) دارای وضعیت کنترل خوب قند خون بودند. درصد شیوع ژنوتیپ های پلی مورفیسم مورد بررسی در این مطالعه در مورد GG ، GT و TT به ترتیب ۳۱/۲٪ ، ۵۰/۵٪ و ۱۸/۳٪ بود. همچنین ۶۰/۶۳ ٪ بیماران دارای آلل G و ۳۹/۳۷ ٪ آلل T داشتند. وضعیت کنترل قند خون با آلل های ژن ویسفاتین همراهی نداشت به صورتی که در ۵۴/۳۸ ٪ مواردیکه آلل G داشتند ،کنترل قند خون ضعیف و در ۵۱/۳۵٪ موارد آلل T نیز کنترل ضعیف قند خون وجود داشت.

همچنین همراهی معناداری بین جنس و کنترل قند خون وجود نداشت (P =۰/۳) به صورتی که ۵۰٪ مردان و ۵۵/۴٪ زنان کنترل ضعیف قند خون داشتند. بین نمایه توده بدنی با کنترل قند خون نیز ارتباطی دیده نشد، به صورتی که ۶۲/۹٪ از افرادیکه BMI بیش از ۳۰ داشتند و ۴۹٪ مواردیکه BMI کمتر از ۳۰ داشتند در کنترل ضعیف قند خون دیده شدند(P =۰/۰۵).

۷۲/۴٪ بیماران با ژنوتیپ GG ،BMI کمتر از ۳۰ دارند در حالی‌که مقادیر در ژنوتیپ TT و GT به ترتیب ۵۲/۹٪ و ۵۵/۳٪ می باشد (P =۰/۰۷).

نتایج ارزیابی های آزمایشگاهی و دوز مصرف داروهای خوراکی کاهنده قند خون در میان ژنوتیپ های مختلف در جداول ۲ و ۳ نشان داده شده است. نتایج ارائه شده در جدول ۲ نشان می دهد که وضعیت هموستاز گلوکز خون و انسولین در گروه‌های ژنوتیپی ،اختلاف معنادار ندارد حال آنکه اختلاف معناداری بین دوز مورد نیاز گلیبن‌کلامید برای کنترل قند خون در میان انواع ژنوتیپ در بیماران مبتلا به دیابت وجود دارد. نتایج این مطالعه اختلاف معناداری بین سطوح HbA1C، G2h، FBS ، غلظت انسولین ناشتا ، شاخص های HOMA و QUICKI و نیزدوز مصرف متفورمین در میان انواع ژنوتیپ نشان نداد (جداول ۲و ۳).همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، مقدار گلیبن‌کلامید مورد نیاز بیماران برای کنترل قند خون در ژنوتیپ GG نسبت به ژنوتیپ های دیگر کمتر است.

جدول ۱-ویژگی های دموگرافیک و بیوشیمیایی افراد شرکت کننده در مطالعه

سن (سال)	۱۰±۵۵
مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲(ماه)	۴۵±۵۵
نمایه توده بدن(kg/m^2)	۳/۳±۲۹/۳
(mg/dl) FBS	۶۸±۱۵۹
(mg/dl) OGTT	۸۳±۱۹۹
(%) Hb A1C	۷/۴±۱/۷
HOMA	۵/۳±۲/۸
QUICKI	۰/۵۰±۰/۰۶
سطح انسولین ناشتا(µlU/ml)	۱۴/۲±۶/۸
غلظت سرمی ویسفاتین(ng/ml)	۱۴/۰۲±۱۴/۶۹
میانگین دریافت انرژی در بیماران(کیلوکالری)	۱۹۹۸±۱۵۶۶
دوز مصرف متفورمین(mg/day)	۵۶۵±۶۸۰
دوز مصرف گلیبنکلامید(mg/day)	۱۱±۸

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

نوع مطالعه: مقطعی شرکت‌کنندگان: ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

جدول ۲- ویژگی‌های بیماران بر اساس ژنوتیپ

متغیر (میانگین± انحراف معیار)	ژنوتیپ		
	TT	GT	GG
سن (سال)	۵/±۸	۵۳±۱۰	۵۸±۹
مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع ۲(ماه)	۶۱±۳۸	۶۰±۴۵	۵۲±۵۱
نمایه توده بدن(kg/m^2)	۲۹/۷±۴/۷	۲۹/۷±۳/۸	۲۸/۵۰±۲/۹
FBS (mg/dl)	۱۶۲±۶۱	۱۵۶±۶۲	۱۶۰±۸۱
قند ۲ ساعته (mg/dl)	۱۸۵±۲۹	۲۰۶±۹۰	۱۹۵±۹۶
Hb A1C (%)	۶±۰/۴	۷/۴±۱/۸	۷/۷±۲/۱
HOMA	۴/۰۲±۱/۴۶	۵/۹۸±۳/۱۶	۵/۰۹±۲/۵۸
QUICKI	۰/۵۲±۰/۰۵	۰/۴۹±۰/۰۶	۰/۵۱±۰/۰۷
سطح انسولین ناشتا(µlU/ml)	۱۱/۴۱±۵/۵۳	۱۵/۷۴±۷/۵۰	۱۳/۵۲±۵/۸۸
غلظت سرمی ویسفاتین(ng/ml)	۱۵/۸۵±۱۸/۴۵	۱۲/۸۸±۱٤/۱۳	۱۴/۷۹±۱۳/۷۵

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

نوع مطالعه: مقطعی

شرکت‌کنندگان: ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

در هیچ یک از موارد مقادیر P معنی‌دار نبود(P>۰/۰۵).

جدول ۳- مقدارو دوز مورد نیاز داروی آنتی دیابتیک برای کنترل قند خون بین انواع ژنوتیپ

دوز مورد نیاز عوامل آنتی دیابتیک برای کنترل قند خون	ژنوتیپ		
	TT	GG	GT
دوز گلیبن‌کلامید(mg/day)*	۱۱±۹	۹±۸	۱۵±۹
دوز متفورمین (mg/day)	۵۰۰±۳۹۲	۳۸٤±۶۰۵	٦۳۷±۹۱۱
تعداد کل داروهای مصرفی (قرص)*	۳/۲±۲/۴	۲/٦±۲/۳	۴/۴±۳/۳
متفورمین/کل داروی مصرفی(٪)	۳۴±۳۳	۲۳±۲٤	۱۸±۱۹

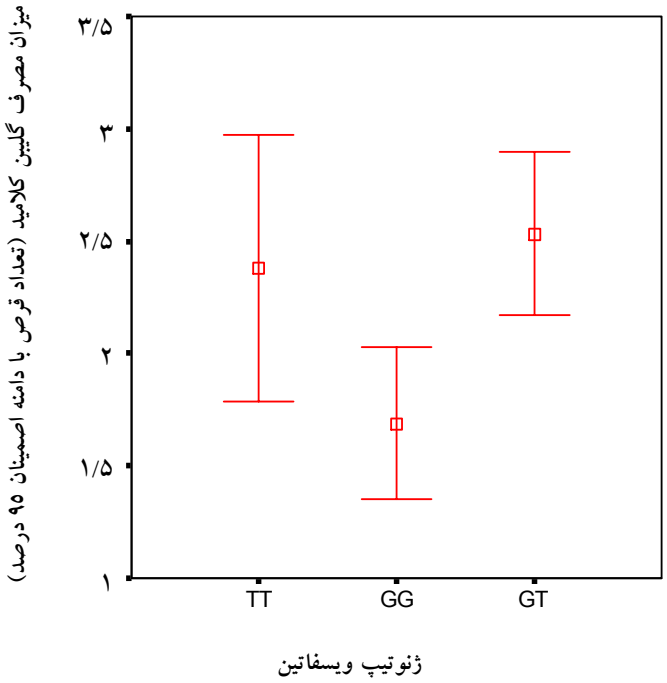
مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

نوع مطالعه: مقطعی

شرکت‌کنندگان: ۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

*مقادیر P از نظر آماری معنی‌دار بود(P<۰/۰۵).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]



شکل ۱- میزان مصرف گلیبن کلامید برای رسیدن به یک سطح از هموستاز گلوکز به تفکیک ژنوتیپ ویسفاتین

بحث

Bailey SD [۲۴] و همکارانش شیوع ژنوتیپ های GG ، GT و TT در SNP(rs2110385) را در مطالعه خانواده Quebec در جمعیت فرانسوی –کانادایی به ترتیب ۳۳/۶ ٪ ، ۵۰/۲ ٪ و ۱۶/۲٪ گزارش نمودند که این نتایج مشابه یافته های حاصل از این مطالعه می باشد که به ترتیب ۳۱/۲ ٪ ، ۵۰/۵٪ و ۱۸/۳ ٪ گزارش شد. نتایج حاصل از مطالعه آنها بر خلاف نتایج مطالعه حاضر اختلاف معناداری در سطح گلوکز ناشتا در میان ژنوتیپ ها نشان داد.

این مطالعه جدید به بررسی نقش ژنوتیپ ویسفاتین در پاسخ به داروهای آنتی دیابتیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است.

سطح انسولین ناشتا در بیماران با ژنوتیپ TT پایین است و از آنجایی که گلیبن‌کلامید جزء دسته ترشح کننده های انسسولین طبقه بندی می شود، در نتیجه بیماران با ژنوتیپ TT نیاز به دوز بالاتری از این دارو برای کنترل قند خون خود دارند در حالیکه این اختلاف در ژنوتیپ GG معنادار نمی باشد. از آنجایی که اختلاف معناداری بین شاخص‌های کنترل قند خون (G2h،FBS و Hb A1C) در بین انواع ژنوتیپ نداشت، به نظر می رسد تفاوت در ژنوتیپ، عامل اصلی در تعیین دوز مورد نیاز دارو در میان بیماران باشد.

چندین مطالعه به بررسی نقش فاکتورهای التهابی مانند آدیپوسیتوکین ها و ژنوتیپ آنها در هموستاز گلوکز و پاسخ بیماران به داروهای آنتی دیابتیک پرداخته اند.

Zhang و همکارانش [۳۳] تاثیر پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی ۴۵+ آدیپونکتین در پاسخ به درمان با رزیگلیتازون مالئات در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را ارزیابی نمودند. ۱۰۳ بیماری که ابتلا به دیابت در آنها تازه تشخیص داده شده بود و هیچ نوع داروی کنترل کننده قند خون دریافت نمی کردند وارد مطالعه شدند و به مدت ۲۴ هفته، دوز ۴ یا ۸ میلی گرم رزیگلیتازون مالئات در روز برای کنترل قند خون به آنها تجویز شد. نتایج مطالعه آنها در میزان پاسخ به درمان در میان ژنوتیپ ها اختلاف معناداری نشان داد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

این بررسی نشان داد که واریانت های ژنتیکی آدیپوکین ها می تواند در پاسخ به درمان با داروهای آنتی دیابتیک نقش داشته باشد.

Kang و همکارانش [۳۴] نیز به بررسی تاثیر درمان بر سطوح آدیپونکتین و گلوکز در ارتباط با پلی مورفیسم های شایع ژن آدیپونکتین (ACDC) پرداختند. نتایج حاصل از مطالعه آنها ارتباط بین SNP45 و کاهش سطح گلوکز پلاسما در حالت ناشتا و HbA1c را در پاسخ به درمان با رزیگلیتازون نشان داد. همچنین تاثیر درمان در بیماران با ژنوتیپ SNP276 GG در کاهش سطح گلوکز پلاسما کمتر بود.

نتایج مطالعه ای که اخیراً توسط Becker و همکارانش [۳۰] انجام شده، تاثیر SNP rs2289669 ژن SLC47A1 را در میزان کاهش HbA1c در درمان با متفورمین نشان داده است.

Liu و همکارانش [۳۵] به بررسی تاثیر پلی مورفیسم های ژنتیکی لپتین و فاکتور نکروز توموری آلفا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بر پاسخ به درمان با رزیگلیتازون در کشور چین پرداختند. در این مطالعه۲۴۵ بیمار دیابتی و ۱۲۲ فرد سالم برای ارزیابی ژنوتیپ های G-2548A لپتین و G-308A فاکتور نکروز توموری آلفا با روش PCR-RFLP وارد مطالعه شدند. نتایج حاصل از مطالعه، ارتباط احتمالی پلی مورفیسم G-308A فاکتور نکروز توموری آلفا را با تاثیر درمان با رزیگلیتازون نشان داد.

Sun و همکارانش [۲۶] ارتباط آلل پلی مورفیسم های 45T/G و 11377CG+GG- آدیپونکتین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و پاسخ به درمان با رزیگلیتازون در چین مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج مطالعه آنها کاهش اثر درمانی رزیگلیتازون را در میان بیماران با ژنوتیپ – 11377CG+GG روی FPG، HOMA-IR در مقایسه با ژنوتیپ 11377CC- نشان داد.

درمطالعات اخیر[۳۹-۳۶] ،به نقش PPARα و PPARγ در بیان سازوکار احتمالی عملکرد داروهای آنتی دیابتیک اشاره شده است. به نظر می رسد مسیرPPAR در عملکرد ویسفاتین نیز دخیل باشد[۳۸]؛ بنابراین فرض شده که ممکن است ویسفاتین و ژنوتیپ های آن عوامل موثری در ایجاد تغییر در ترشح انسولین وپاسخ به دارودرمانی در میان بیماران باشند.

این مطالعه اولین بررسی در تعیین نقش احتمالی ژن ویسفاتین در پاسخ به درمان با داروهای آنتی دیابتیک می باشد.

نتایج مطالعه حاضر در دوز مصرفی گلیبنکلامید برای کنترل قند خون بیماران دیابتی در میان انواع ژنوتیپ اختلاف معناداری نشان داد ، در حالیکه این اختلاف در دوز متفورمین معنادار نبود.

به دلایلی که کاملاً شناخته نشده،اختلاف در تاثیر درمانی داروها در میان افراد مشاهده می شود. در این بررسی تاثیر احتمالی ژنوتیپ ویسفاتین بر میزان دوز مصرفی گلیبنکلامید نشان داده که ممکن است در ژنوتیپ GG دوز کمتری از داروی گلیبنکلامید برای کنترل قند خون در میان بیماران نیاز باشد. برای تعیین میزان دقیق دوز مورد نیاز، مطالعات فارماکوکینتیک پیشنهاد می شود.

اگرچه فارماکوژنتیک نقش مهمی در فارماکوکینتیک داروهای آنتی دیابتیک ایفا می کند؛ اما تاکنون تاثیر این عامل در پیامدهای بالینی بیماران شناخته نشده و مطالعات آینده نگر روی فواید دارویی در ژنوتیپ های ویسفاتین مورد نیاز است.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال تشکر را از پرسنل محترم آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات دارند.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

ماخذ

1- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or ins-ulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
2- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329. 977-986.
3- Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28. 103-117.
4- 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.
5- Hedley A.A., Ogden C.L., Johnson C.L., et al: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291:2847-2850.
6- Narayan K.M., Boyle J.P., Thompson T.J., et al: Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290: 1884-1890.
7- 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
8- 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.
9- 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
10- Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes—role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005; 5:333–339.
11- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;11:5:911–919.
12- 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(Suppl 5):S192-203.
13- Jerzy Bełtowski (). Apelin and visfatin: Unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12(6):RA112-9
14- Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49(8):1909-14.
15- Zhu J, Schott M, Liu R, Liu C, Shen B, Wang Q, Mao X, Xu K, Wu X, Schinner S, Papewalis C, Scherbaum WA, Liu C. Intensive glycemic control lowers plasma visfatin levels in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2008; 40(11):801-5
16- Zhang YY, Gottardo L, Thompson R, Powers C, Nolan D, Duffy J, Marescotti MC, Avogaro A, Doria A , A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Obesity* 2006; 14(12):2119-26.
17- Bailey SD, Loredo-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
18- 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.
19- 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 in a Chinese population . *Diabet Med* 2006;23(9):967-73.
20- Ishida W, Satoh J. Characteristic of metformin for treatment of impaired glucose tolerance. *Nippon Rinsho* 2005;63 Suppl 2:433-7.
21- Pi-Sunyer X., Blackburn G., Brancati F.L., et al: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: One-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-1383.
22- Hema S. Bagry,Sreekrishna Raghavendran ,Franco Carli, David S. Warner,Mark A. Warner, Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Perioperative Considerations. *Anesthesiology* 2008;108(3):506-23.
23- Gokcel A., Gumurdulu Y., Karakose H., Melek Ertorer E., Tanaci N., Bascil Tutuncu N., Guvener N. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat, and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
24- Kay J.P., Alemzadeh R., Langley G., D'Angelo L., Smith P., Holshouser S.: Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001;50:1457-1461
25- Becker ML, Aarnoudse AJ, Newton-Cheh C, Hofman A, Witteman JC, Uitterlinden AG, Visser LE, Stricker BH.Common variation in the NOS1AP gene is associated with reduced glucose-lowering effect and with increased mortality in users of sulfonylurea. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(7):591-7.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

26- Sun H, Gong ZC, Yin JY, Liu HL, Liu YZ, Guo ZW, Zhou HH, Wu J, Liu ZQ. The association of adiponectin allele 45T/G and -11377C/G polymorphisms with Type 2 diabetes and rosiglitazone response in Chinese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(6):917-26.
27- Kang ES, Park SY, Kim HJ, Ahn CW, Nam M, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ;28(5):1139-44.
28- 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.
29- Matsuda M, DeFronzo R: Insulin sensitivityindices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; 22:1462–70.
30- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and _cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412–419
31- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD,Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ:Quantitative insulin sensitivity check index: asimple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–10.
32- Swneke D. Bailey, J C. Loredo-Osti, Pierre Lepage, Janet Faith, Joelle Fontaine, Katia M. Desbiens, Thomas J. Hudson, Claude Bouchard, Daniel Gaudet, Louis Pérusse, Marie-Claude Vohl, and James C. Engert , Common Polymorphisms in the Promoter of the Visfatin Gene (PBEF1) Influence Plasma Insulin Levels in a French-Canadian Population . *Diabetes* 2006;55:2896-2902.
33- Zhang H, Jia WP, Hu C, Zhang R, Wang CR, Bao YQ, Lu JX, Xu J, Xiang KS.The effect of single nucleotide polymorphism SNP + 45 of the adiponectin gene on the rosiglitazone maleate response in patients with type 2 diabetes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007;11;87(34):2390-3.
34- Eun Seok Kang, Bong Soo Cha, Hyeong Jin Kim, Hae Jin Kim, So Hun Kim, Kyu Yeon Hur, Hyun Joo Lee, Wan Sub Shim, Chul Woo Ahn, Hyun Chul Lee . The 11482G>A Polymorphism in the Perilipin Gene Is Associated With Weight Gain With Rosiglitazone Treatment in Type 2 Diabetes . *Diabetes Care* 2006;29:1320-1324,
35- Liu HL, Lin YG, Wu J, Sun H, Gong ZC, Hu PC, Yin JY, Zhang W, Wang D, Zhou HH, Liu ZQ.Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF-alpha on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(7):663-71.
36- Nakano N, Miyazawa N, Sakurai T, Kizaki T, Kimoto K, Takahashi K, Ishida H, Takahashi M, Suzuki K, Ohno H. Gliclazide inhibits proliferation but stimulates differentiation of white and brown adipocytes. *J Biochem* 2007;142(5):639-45.
37- Pégorier JP. PPAR receptors and insulin sensitivity: new agonists in development. Ann *Endocrinol (Paris)* 2005 ;66(2 Pt 2):1S10-7.
38- Storka A, Vojtassakova E, Mueller M, Kapiotis S, Haider DG, Jungbauer A, Wolzt M Angiotensin inhibition stimulates PPARgamma and the release of visfatin. *Eur J Clin Invest* 2008 Nov;38(11):820-6.
39- Choi KC, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH, Choi KM. Effect of PPAR-alpha and -gamma agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF-alpha in visceral fat of OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 28;336(3):747-53.
40- Hansen L, Ekstrøm CT, Tabanera Y Palacios R, Anant M, Wassermann K, Reinhardt RR. The Pro12Ala variant of the PPARG gene is a risk factor for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma/alpha agonist-induced edema in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3446-50.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-16]