مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۸؛ دوره ۹ (شماره ۲) ۱۲۹-۱۲۳

# بررسی همراهی چند شکلی پروموتر ژن رزیستین با دیابت نوع ۲

سلاله امامقلی پور[۱]، آرش حسین نژاد[۱]، اعظم نجم افشار[۱]، مظاهر رحمانی[۱]، باقر لاریجانی[۱*]

## چکیده

**مقدمه:** اخیراً رزیستین به عنوان یک آدیپوکین مهم مورد توجه قرار گرفته که ممکن است در ارتباط بین چاقی و مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. بررسی پلی مورفیسم‌های ژن رزیستین، به خصوص در ناحیه پروموتور آن با سطح سرمی رزیستین و ابتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط می باشد. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/G ٤٢٠- ژن رزیستین با دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی می‌باشد.

**روش‌ها:** مطالعه حاضر بر روی ٤٧ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ٦٦ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت. از نمونه‌های خون کامل شرکت کنندگان، استخراج DNA صورت گرفت. از طریق PCR-RFLP وضعیت پلی‌مورفیسم و میزان آلل‌هایC و G جمعیت مورد مطالعه مشخص گردید. سپس ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی نظیر سن ابتلا در بیماران، قند خون ناشتا و HbA1C بررسی گردید.

**یافته‌ها:** فراوانی ژنوتیپ CC در افراد دیابتی (٤٨/٩٪) حدود دو برابر افراد سالم(٢٤/٢٪) بود و خطر نسبی ژنوتیپ CC برای دیابت ۲/۹۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪ : ٦/٦٨ -١/٣٤) برآورد گردید (P=۰/۰۰۹). فراوانی آلل C در افراد دیابتی بالاتر از افراد سالم بود که البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود (P=۰/۱۳). همچنین افراد دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۲ که دارای ژنوتیپCC بودند، نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها دارای کمترین سن ابتلا و بالاترین میزان قند خون ناشتا و HbA1C بودند؛ البته این اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نبودند.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که چندشکلی پروموتور ژن رزیستین، با دیابت نوع ۲ همراهی دارد به طوری که ژنوتیپ CC در مقابل CG و GG، شانس ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** پلی‌مورفیسم، رزیستین، دیابت نوع ۲

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز 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، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ – ۰۲۱، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ – ۰۲۱، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

**تاریخ دریافت:** ۸۸/۷/۱۰ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۸۸/۱۰/۲۰ **تاریخ پذیرش:** ۸۸/۱۱/۲۸

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

## مقدمه

مقاومت به انسولین که به صورت کاهش حساسیت بافت‌های هدف به اثرات متابولیک انسولین تعریف می‌گردد، به عنوان یک عامل کلیدی در پاتوژنز دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد [ ۱]. چاقی به خصوص چاقی احشایی و شکمی ارتباط نزدیکی با مقاومت به انسولین دارد امّا سازوکارهایی که در ارتباط با مقاومت به انسولین حاصل ازچاقی مطرح هستند، به خوبی مشخص نشده‌اند [۲].

پیشنهاد شده است که عوامل مترشحه از آدیپوسیت‌ها (آدیپوکین‌ها) بر مقاومت محیطی به انسولین و به تبع آن بروز دیابت نوع۲ نقش دارند که یکی از مهمترین این آدیپوکین‌ها، رزیستین می‌باشد [۳،٤]. رزیستین در موش‌ها از آدیپوسیت ترشح شده و سطح سرمی آن در مدل‌های حیوانی که به صورت ژنتیکی و یا تحت رژیم غذایی پر چرب چاق شده‌اند افزایش می‌یابد. بررسی‌ها همچنین نشان داده‌اند که افزایش ترشح رزیستین، سبب اختلال در عمل انسولین و متابولیسم گلوکز می‌گردد، در حالی که تزریق آنتی بادی بر علیه این پروتئین به موش‌های دیابتی، موجب بهبود هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین می‌شود [۳،۵].

مطالعات تکمیلی در رابطه با رزیستین، نشان داد که افزایش بیان ژن رزیستین در کبد موش، سبب مقاومت به انسولین شده و در موش‌های فاقد این ژن، میزان گلوکز ناشتا کاهش می‌یابد؛ بنابراین بیان شد که این پروتئین از طریق تداخل در مسیر سیگنال دهی انسولین، سبب مهار عمل انسولین در کبد می‌شود؛ به همین دلیل از آن به عنوان یک رابط مولکولی مهم بین چاقی و دیابت نام برده شده است [ ۷،٦].

نقش رزیستین در ایجاد مقاومت به انسولین در انسان به طور کامل شناسایی نشده امّا پیشنهاد گردیده که تغییرات در توالی پروموتر ژن رزیستین که منجر به افزایش و یا کاهش بیان این ژن می‌گردد، از طریق تغییر در سطح گلوکز ناشتا و میزان انسولین، در ایجاد مقاومت به انسولین و یا بهبود پاسخ‌دهی ارگان‌های هدف به این هورمون نقش مهمی را ایفا می‌کند. پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- ژن رزیستین، یکی از رایج‌ترین پلی‌مورفیسم‌های بررسی شده می‌باشد که در تنظیم بیان ژن رزیستین و سطح سرمی پروتئین مربوطه نقش دارد [۱۰- ۸].

مطالعات متعددی در زمینه ارتباط پلی مورفیسمC/G ٤۲۰- ژن رزیستین با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ انجام شده است [۱٦-۱۱]، امّا نتایج مشابهی از این مطالعات حاصل نشده است. هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- ژن رزیستین با دیابت نوع ۲ در جمعیت ایرانی می‌باشد.

## روش‌ها

### جمعیت مورد مطالعه

این مطالعه بر روی ٤۷ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ٦٦ فرد سالم به عنوان گروه کنترل غیر دیابتی انجام گرفت. افراد دیابتی از مراجعین به درمانگاه دیابت مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انتخاب شدند. گروه کنترل از افراد شرکت کننده در طرح جامع استئوپروز در تهران به صورت تصادفی انتخاب شدند. این افراد معیارهای ابتلا به دیابت را نداشتند و سابقه فامیلی دیابت در اقوام درجه اول و دوم را ذکر نمی‌کردند.

ابتلا به دیابت طبق معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO) به صورت قند خون ناشتا [1](FBS) بالاتر از ۱۲٦ mg/dL یا قند دوساعته پس از مصرف گلوکز [2](OGTT) بیشتر از ۲۰۰ mg/dL و یا مصرف داروی ضد دیابت به تجویز پزشک تعریف شد [۱۷]. نمایه توده بدنی [3](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 و افراد سالم رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

### ارزیابی‌های آزمایشگاهی

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

1 -Fasting Blood Sugar
2 -Oral Glucose Tolerance Test
3 - Body Mass Index

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

پس از سانتریفیوژ جمع‌آوری و در دمای C° ۸۰- نگهداری شدند. تمامی آزمایش‌ها در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. HbA1C با تکنیک تبادل یونیHPLC ( DS5 England) ، FBG و 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 وبا استفاده از دستگاه Hitachi۹۰۲ صورت پذیرفت. hsCRP سرم به عنوان یک نشانگر 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 [۱۷]. این آزمون در بالغین پس از ناشتا بودن شبانه و با مصرف ۷۵gr گلوکز که در ۲۵۰ ml آب مقطر حل شده، انجام می‌شود. نمونه خون افراد پس از ۱۲۰دقیقه 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 ۴۲۰- 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 TCT CAC CCA GAG ACA- 3´ و 5´ -TGG GCT CAG CTA ACC AAA TC- 3´ بودند.

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۰µl و به صورت ng ۲۰۰ DNA، pM ۰/۵ از هریک از پرایمرهای Forward وReverse، 1 µ۲ از بافر 10X مخصوص PCR، $MgCl_2$ ۲mM، dNTPs ۰/۱mM و MBI, Fermentas, Vilnius, Lithuania)1U*Taq* DNA Polymerase ) آماده شد.

شرایط واکنش PCR به این قرار بود: ابتدا DNA ژنومی به مدت ۵ دقیقه در دمایC° ۹۵ دناتوره شد و سپس ۳۵ سیکل PCR انجام شد که هر سیکل شامل ۳۰ ثانیه حرارتC° ۹۵ برای دناتوراسیون، ۳۰ ثانیه در حرارتC° ۶۰ 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 ۵۳٤bp مشاهده گردید. محصولات PCR پس از انکوباسیون با آنزیم BbsI 1 U, 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 bp ۳۲۷ وbp ۲۰۷ بوده، افراد هتروزیگوت با ژنوتیپ CG دارای سه باند با اندازه‌های bp ۳۲۷، bp ۲۰۷ و bp ۵۳٤ و افراد هموزیگوت با ژنوتیپ GG دارای یک باند ۵۳٤bp بودند.

## آنالیز آماری

متغیرهای کمی بر اساس میانگین± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس درصد بیان شدند. تمام روش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزارSPSS (ویرایش ۱۵) انجام گرفت. مقایسه 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 ژنوتیپ های گوناگون استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شدند.

## یافته‌ها

در این مطالعه مجموعا ۱۱۳ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که ۷۹ نفر (۷۰٪) مرد و ۳٤ نفر (۳۰٪) زن بودند. این افراد شامل ٦٦ فرد سالم و ٤۷ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. ویژگی‌های بالینی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. تفاوت معناداری در توزیع سن و نمایه توده بدن بین گروه کنترل و بیمار وجود نداشت، اما مقدار قند خون ناشتا، کلسترول و HbA1C در گروه دیابتی به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود.

فراوانی ژنوتیپ و آللهای ٤۲۰- ژن رزیستین در بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد سالم در جدول ۲ نشان داده شده است.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

توزیع ژنوتیپ‌های ٤۲۰- ژن رزیستین در بین افراد دیابتی و سالم متفاوت بود (P=۰/۰۰۹). این توزیع نشان می‌دهد که فراوانی ژنوتیپ CC در افراد دیابتی حدود دو برابر افراد سالم می‌باشد، به این ترتیب خطر نسبی ژنوتیپ CC برای دیابت ۲/۹۹ (فاصله اطمینان ٪۹۵ : ٦/٦ ۸ -۱/ ۳٤) برآورد می‌گردد (P=۰/ ۰۰۹). همچنین نسبت شانس برای ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به دیابت ۳/۷۸با دامنه اطمینان ٪۹۵ بین ۱/٦۵ تا ۸/٦٦ بود. فراوانی آلل C در افراد دیابتی بالاتر از افراد سالم بوده که البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است (P=۰/ ۱۳).

جدول ۳؛ سن ابتلا HbA1C و میزان قند خون ناشتا را بر اساس ژنوتیپ در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد. 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. سن ابتلا به دیابت در ژنوتیپ CC پایین‌تر از دیگر ژنوتیپ‌ها بود. همچنین میزان قند خون ناشتا و HbA1C در این ژنوتیپ بالاتر بود؛ البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود.

**جدول ۱- ویژگی‌های بالینی بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد کنترل در جمعیت ایرانی**

| متغیرها* | گروه کنترل(n=٦٦ ) | گروه دیابتی(n=٤۷ ) |
|---|---|---|
| سن (سال) | ۵۸±۸ | ۵۸±۹ |
| نمایه توده بدن ( $kg/m^2$) | ۲۷/۷ ± ۵ | ۲۸/۸±٦/۲ |
| قند خون ناشتا(mg/dl)† | ۸٦±۱۸ | ۱۲۹±۵۳ |
| کلسترول تام (mg/dl) † | ۱۷۱±۷۱ | ۲۱۸±۳۹ |
| تری گلیسرید(mg/dl) | ۱٤۸±۵۲ | ۱٦٦±۹٤ |
| hsCRP(mg/dl) | ۲±۱/۱ | ۲/٤±۱/۸ |
| HbA1C (٪)† | ۵/۳±۰/۷ | ٦/۸±۱/۷ |
| HDL(mg/dl) | ٤۷±۱۲ | ٤۳±۸ |

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

† اختلاف معنادار بود (P< ۰/۰۵).

**جدول۲- فراوانی ژنوتیپ و آلل‌های ۴۲۰- ژن رزیستین در بیماران دیابتی نوع ۲ وافراد سالم در جمعیت ایرانی**

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

† اختلاف معنادار بود (P< ۰/۰۵).

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

**جدول ۳- سن ابتلا، میزان گلوکز خون ناشتا و HbA1C بر اساس ژنوتیپ در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲**

| متغیرها* | ( n=۲۳) CC | ( n=۲٤) GG+CG |
|---|---|---|
| سن ابتلا(سال) | ٥٠±٥ | ٥٤±٧ |
| قند خون ناشتا (mg/dl) | ١٢٤±٦٤ | ١٠٨±٤٠ |
| HbA1C (٪) | ٧/٤±٢ | ٧±١/٥ |

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

† در هیچ یک از موارد اختلاف معنادار نبود (P> ۰/۰٥).

## بحث

اخیراً از رزیستین به عنوان یک آدیپوکین مهم که ممکن است به عنوان یک رابط بین چاقی و مقاومت به انسولین عمل نماید، نام برده شده است. تعدادی از پلی‌مورفیسم‌های ژن رزیستین انسانی با چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت ارتباط دارند. از آن جا که تغییرات در توالی پروموتر ژن رزیستین بر میزان بیان آن موثر می‌باشد، بررسی پلی‌مورفیسم‌های نواحی تنظیمی ژن رزیستین، بسیار مورد توجه قرار گرفته است زیرا هرگونه افزایش یا کاهش در میزان سرمی رزیستین، از طریق تغییر در مسیر سیگنال دهی انسولین در بافت‌های هدف در ایجاد مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ نقش دارد. پلی‌مورفیسم C/G ٤۲۰- در ناحیه پروموتر ژن رزیستین، یکی از رایج‌ترین پلی‌مورفیسم‌های بررسی شده می‌باشد که به نظر می‌رسد توزیع ژنوتیپ در این ناحیه با تنظیم بیان ژن رزیستین مرتبط باشد [۱۸،۱۹].

در مطالعه حاضر، وجود ژنوتیپ CC در افراد مبتلا به دیابت نسبت به افراد سالم، دو برابر شایع‌تر بود. همچنین افراد مبتلا به دیابت که دارای ژنوتیپ CC بودند، بیشترین میزان قند خون ناشتا و HbA1C 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 کنترل بالاتر بود.

در مطالعه‌ای که توسط Ukkola و همکارانش بر روی افراد غیر دیابتی و افراد دارای پرفشاری خون صورت گرفت، میزان قند خون ناشتا وHbA1C 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 [۲۰].

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 [۲۱]. این دو مطالعه نشان می‌دهند که آلل C در ناحیه ٤۲۰- با فنوتیپ‌های مرتبط با چاقی و دیابت مرتبط می‌باشند.

با این وجود، نتایج به دست آمده از سایر مطالعات حاکی از این بود که ژنوتیپ GG در ناحیه ٤۲۰- با میزان بالای قند خون و مقاومت به انسولین و سایر فنوتیپ‌های مرتبط با چاقی و دیابت در ارتباط می‌باشد.

در مطالعات مجزایی که در چین [۲۲] و ژاپن [۲۳،۲٤] و ایالت Quebec [۱۱] صورت گرفت، نشان داده شد که بین آلل G ٤۲۰- و میزان بالای گلوکز و ابتلا به دیابت نوع ۲ رابطه وجود دارد. با این وجود، در بررسی‌های صورت گرفته توسط Engert و همکارانش [۱۱] و Norata و همکارانش [۲٥]، ارتباط معناداری بین ژنوتیپ‌های ٤۲۰- با دیابت نوع ۲ و مقاومت به انسولین مشاهده نگردید.

در مطالعه حاضر، همچنین سن ابتلا به دیابت در افراد دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها پایین‌تر بود که البته این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود؛ در مقابل، نتایج حاصل از مطالعه Ochi و همکارانش نشان داد که افراد دارای ژنوتیپ GG در ناحیه ٤۲۰- ژن رزیستین، در سنین پایین‌تری به دیابت نوع ۲ مبتلا می‌شوند [۲٦].

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

همان گونه که مشاهده می‌گردد، در نتایج به دست آمده در ارتباط با نقش رزیستین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم ناحیه ٤٢٠- ژن رزیستین با مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نوع ۲ 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 مرتبط با دیابت مانند میزان چاقی، توزیع سنی افراد و نحوه کنترل بیماری باشد. همچنین برهم کنش بین سایر ژن‌های درگیر در اتیولوژی دیابت و عوامل محیطی می‌تواند تا حدودی این عدم هم‌خوانی در نتایج به دست آمده را توجیه نماید.

در کل نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ CC در مقابل CG و GG، شانس ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهد. یکی از محدودیت‌های این مطالعه که برای نخستین بار در ارتباط با پلی‌مورفیسم ژن رزیستین و دیابت نوع ۲ در ایران انجام شده است، حجم کم نمونه‌ها می‌باشد و با توجه به این که اختلافات به دست آمده در مقایسه میزان قند خون ناشتا، HbA1C و سن ابتلا به دیابت بین انواع ژنوتیپ‌ها در ناحیه ٤٢٠- از نظر آماری معنادار نمی‌باشد، لذا باید مطالعات بیشتری با حجم نمونه بالاتر در ارتباط با نقش ژن رزیستین در ایجاد مقاومت به انسولین در جمعیت ایرانی طراحی شوند تا بتوان تفسیر کامل‌تری از نقش این ژن در ابتلا به دیابت نوع ۲ در ایران به دست آورد.

## سپاسگزاری

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

## مأخذ


1. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787-94.
2. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E. Obesity,prolifrator-activated receptor,and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 2006; 26: 28-40.
3. Steppan C, Lazar M. The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004; 255: 439–447.
4. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
5. Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Filippi E, Leonetti F, Banchieri M, et al. Human resistin gene, obesity, and type 2 diabetes: mutation analysis and population study. *Diabetes* 2002; 51: 860–2.
6. Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937-41.
7. Banerjee R, Rangwala S, Shapiro J, Rich A, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasting blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195–1198.
8. Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY, et al. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia* 2004; 47: 559–65.
9. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T.Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 11:997-1001.
10. Tang NP, Wang LS, Yang L, Zhou B, Gu HJ, Sun QM, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter andthe risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 82-87.
11. Engert JC, Vohl MC, Williams SM, Lepage P, Loredo-Osti JC, Faith J, et al . Flanking variants of resistin are associated with obesity.*Diabetes* 2002; 51(5):1629–34.
12. Mattevi VS, Zembrzuski VM. & HutzMH. A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum Genet* 2004; 115:208-212.
13. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A , Kourtis A, Kukuvitis A & Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004: 82, 1466–1467.
14. Bouchard L, Weisnagel SJ, Engert JC, Hudson TJ, Bouchard C, Vohl MC & Perusse L. Human resistin gene polymorphism is associated with visceral obesity and fasting and oral glucose stimulated C-peptide in the Quebec Family Study. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:1003–1009.
15. ConneelyKN, Silander K, ScottLJ, MohlkeKL, Lazaridis KN, ValleTT, et al. Variation in the resistin gene is associated with obesity and


[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]

insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia* 2004; 47, 1782–1788.
16. Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY,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.
17. 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.
18. Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L & Argyropoulos, G A .Promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003; 52: 1611–1618.
19. Chung SS, Choi HH, Kim KW, Cho YM, LeeHK, & Park HJ. Regulation of human resistin gene expression in cell systems:an important role of stimulatory protein 1 interaction with a common promoter polymorphic site.*Diabetologia* 2005; 48: 1150-1158.
20. Ukkola O, Kunnari A, Kesäniemi YA. Genetic variants at the resistin locus are associated with the plasma resistin concentration and cardiovascular risk factors. *Regulatory Peptides* 2008; 149: 56–59.
21. 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.
22. 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.
23. 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: 678–86.
24. 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.
25. 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.
26. Ochi M, Osawa H, Hirota Y,Hara K, Tabara Y, Tokuyama Y, et al. Frequency of the GG genotype of resistin single nucleotide polymorphism at -420 appears to be increased in younger-onset type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56: 2834-2838.

[ Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-30 ]