مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۸؛ دوره ۸(شماره ۳) ۲۴۶-۲۳۷

همراهی شاخص های ارزیابی وضعیت دیابت با پلی‌مورفیسم پروموتر 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.

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

یافته‌ها: 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 ژنو تیپ 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 نوع۲ ، 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: ۳۸-۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۷/۱۲/۴ تاریخ درخواست اصلاح: ۸۸/۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۸۸/۳/۲

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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]. شایع ترین ویژگی متابولیکی در بیماری دیابت نوع ۲ ، دیس لیپیدمی 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]. آدیپوکین ها از جمله پپتیدهایی هستند که توسط بافت چربی ترشح می شوند و تصور می شود در تنظیم عملکرد انسولین نقش دارند [۶]. ترشح آدیپوکین ها منجر به ایجاد شرایط پیش التهابی می شود که در پیشرفت مقاومت به انسولین و ابتلا به دیابت نوع ۲ نقش مهمی ایفا می کند[۷]. از سوی دیگر آدیپوکین ها حساسیت به انسولین را تنظیم می کنند و در این راستا نیز نقش مهمی در پاتوژنز مقاومت انسولین و ابتلا به دیابت دارند[۱۰-۸].

از جمله آدیپوکین هایی که جدیداً شناخته شده، ویسفاتین می باشد که قبلا با نام فاکتور افزاینده کلونی پیش سلولی B[1] 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 کرده اند که غلظت پلاسمایی ویسفاتین در افراد با چاقی شکمی و یا مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می یابد[۱۲]. ژن ویسفاتین با وسعت kb ۳۴/۷ از ۱۱ اگزون و۱۰ اینترون تشکیل شده است که روی کروموزم ۷q۲۲/۲ واقع شده است [۱۳].

در مطالعات پیشین، احتمال ارتباط این ناحیه کروموزمی با ویژگی هایی مانند مقاومت به انسولین، نمایه توده بدنی، کلسترول HDL و تری گلیسرید بیان شده است [۱۶-۱۴]. همچنین یافته هایی از مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که ممکن است بین واریانت های ژن ویسفاتین با دیابت نوع ۲ و سایر پارامترهای متابولیکی ارتباط وجود داشته باشد[۲۳] که در راستای نتایج مطالعات انجام شده بر ژنوتیپ های سایر آدیپوکین هاست [۲۲-۱۷]. بررسی پلی مورفیسم های ناحیه کد کننده و پروموتر ژن ویسفاتین بیان نموده که احتمالا پلی مورفیسم های ناحیه پروموتر با سطح انسولین [۳۲، ۲۴] ، غلظت گلوکز پلاسما و OGTT [۲۵،۳۲] و نیز پروفایل چربی [۲۳،۲۵] ارتباط دارد. اطلاعات ضد و نقیضی در مورد پلی مورفیسم‌های منطقه پروموتر ژن ویسفاتین با عوامل خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ وجود دارد[۲۳،۲۵،۳۲].

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

تنها در یک مطالعه SNP[2] 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 بانک های اطلاعاتی موجود یافت نشد. به منظور ارزیابی ارتباط واریانت ژنوتیپ ۴۶۸۹G/T- واقع در ناحیه پروموتر ژن ویسفاتین با سطح سرمی ویسفاتین مطالعه ای 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 اندازه گیری های آنتروپومتریک

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/m^2 و گذشت حداقل ۲ سال از زمان تشخیص دیابت بود. معیارهای خروج شامل سابقه ابتلا به سایر بیماری های مزمن (مانند بیماری قلبی - عروقی ، کبدی ، کلیه، التهابی و سوء جذب) و ابتلا به دیابت نوع ۱ بودند. تشخیص دیابت نوع ۲ بر اساس

1 - Pre-B cell colony –enhancing factor(PBEF)

2 - Single nucleotide polymorphism

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

معیارهای سازمان جهانی بهداشت (WHO)[1] 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) [2] تایید شد. تمام بیماران در زمان ورود به مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. این ارزیابی ها شامل ثبت مشخصات کامل ، زمان تشخیص بیماری ، سوابق بیماری‌های قبلی 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[3] از تقسیم وزن (کیلو گرم) به مجذور قد (متر مربع) و نیز نسبت دور کمر به باسن(WHR[4]) 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 [5] تعویض یونی و با استفاده از دستگاه DS5 Ingland اندازه گیری شد و مقادیر به صورت درصد بیان شدند. سطح گلوکز پلاسما (FPG[6]) با روش GOD/PAP ، تری گلیسرید (TG [7]) با روش GPO-PAP ، کلسترول تام با روش آنزیماتیک Endpoint ، کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL-C [8]) با ارزیابی آنزیماتیک انجام شد. تمام مواد فوق با استفاده از کیت های آزمایشگاهی Randox انجام گردید (Hitachi 902). غلظت سر می hs-CRP [9] که به عنوان شاخص التهابی شناخته شده ، با ارزیابی های ایمونوتوربیدیمتریک[10] اندازه گیری شد (ارزیابی با حساسیت بالا ، با دستگاه Hitachi 902).

آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)[11] بر طبق استاندارد سازمان جهانی بهداشت (۲۷) انجام گردید . بر طبق آن به بیماران پس از ۱۲ ساعت ناشتایی ۷۵ گرم گلوکزمحلول 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[12]

سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰ pg/ml وبه ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی[13] درون گروهی[14] وبین گروهی[15] 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).

آزمایش‌های 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.

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 sensivity 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

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

آنالیزهای آماری

نتایج به صورت میانگین ± 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-squre 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 ۹/۹±۵۴/۶ سال، ۴/۲۴±۲۹/۱۸ kg/m^2 و ۰/۰۶± ۰/۹ بودند. توزیع ژنوتیپ SNP (rs2110385) در میان بیماران دیابت نوع ۲ در این مطالعه در مورد ژنوتیپ GG، GT و TT به ترتیب ۳۱/۲٪ ، ۵۰/۵٪ و ۱۸/۳٪ بود. نتیجه آزمون معادله هاردی- وینبرگ (Hardy-Weinberg equilibrium) در مطالعه ما در 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، هرچند 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

متغیرها	ژنوتیپ		
	TT	GG	GT
سن(سال)	۵۷±۹	۵۶±۹	۵۶±۹
وزن(کیلوگرم)	۷۲±۱۱	۷۲±۱۰	۷۲±۱۲
مدت تشخیص ابتلا به دیابت نوع۲(ماه)	۶۰±۳۳	۶۲±۶۱	۶۵±۴۶
WHR	۰/۸۸±۰/۰۵	۰/۹۱±۰/۰۶	۰/۹۰±۰/۰۶
*(kg/m2) BMI	۲۹/۲±۴/۲	۲۸/۸±۳/۹	۲۹/۳±۴/۴
(mg/dl) FBS	۱۶۳±۵۱	۱۶۲±۵۹	۱۵۴±۵۰
(mg/dl) OGTT	۱۹۳±۴۷	۲۰۵±۷۲	۱۹۲±۷۱
*(mg/dl) LDL	۱۲۵±۲۱	۱۱۰±۲۹	۱۰۷±۲۶
*(mg/dl)HDL	۵۰±۱۱	۴۲±۱۰	۴۳±۱۱
*(mg/dl) TC	۲۱۳±۳۱	۱۹۰±۴۵	۱۸۵±۳۴
(mg/dl) TG	۱۶۲±۴۲	۱۸۲±۱۲۹	۱۹۰±۱۳۹
Hs-CRP	۲/۴۰±۳/۰۷	۲/۶۰±۲/۱۶	۲/۳۴±۲/۴۸
(٪) Hb A1C	۷/۲±۱/۵	۷/۵±۱/۶	۷/۵±۲
انسولین ناشتا (µlU/ml) *	۱۱/۹۵±۴/۰۵	۱۴/۵۱±۵/۶۲	۱۵/۲۵±۶/۳۹
ویسفاتین (ng/ml)	۶/۹±۱/۴۳	۷/۵±۱/۲۱	۵/۶±۱/۱۲

* مقادیر P معنی‌دار بود(P<۰/۰۵).

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است

شرکت‌کنندگان: ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

نوع مطالعه: مقطع

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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 پلی‌مورفیسم 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 ، 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).

جدول ۲ - ارتباط سطح سرمی ویسفاتین با ویژگی ها و پارامترهای بیوشیمیایی در میان ژنوتیپ های مختلف

خصوصیات	ژنوتیپ	r
وزن (کیلوگرم)		
	TT	۰/۳۷
	GG	-۰/٤
	GT	-۰/۰۷
WHR		
	TT	-۰/۱٦
	GG	-۰/۰٤
	GT	۰/۰۲
(kg/m2) BMI		
	TT	۰/٤۳
	GG	-۰/۰۵
	GT	-۰/۰٤
(mg/dl) HDL		
	TT	۰/۱۱
	GG	۰/۰۲
	GT	-۰/۳۷
(mg/dl) TC		
	TT	۰/۰۵
	GG	۰/۰۷
	GT	۰/۲
(mg/dl)TG		
	TT	-۰/۱۱
	GG	۰/۰۳
	GT	۰/٦
Hs-CRP		
	TT	۰/٤٦
	GG	-۰/۱۳
	GT	۰/۲٤
انسولین ناشتا (µlU/ml)		
	TT	۰/٤۲
	GG	۰/۲٤
	GT	۰/۱۹

* P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار است. نوع مطالعه: مقطعی

شرکت‌کنندگان: ۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

بحث

ویسفاتین، آدیپوکین جدیدی است که به مقدار زیادی در سلول‌های چربی احشایی انسان و موش بیان می شود[۲۸] و اثرات شبه انسولینی مختلفی در محیط‌های Invitro و Invivo نشان می دهد. 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 پاتوژنز دیابت نوع ۲ نقش دارد. برای ارزیابی نقش واریانت ژن ویسفاتین با سطح سرمی آن یک SNP را در منطقه پروموتر ژن ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار دادیم.

در مطالعات پیشین اهمیت SNPهای منطقه پروموتر 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 GG، GT و TT را در SNP (rs2110385) 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. یافته‌های حاصل از مطالعه آنها بین سطح کلسترول LDL در SNP(rs2110385) میان ژنوتیپ های 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=۰/۰۰۲) نشان داد. مقادیر کلسترول HDL ، LDL و تام نشان می‌دهد که آلل T باعث ایجاد سطوح کلسترول بالاتری در میان بیماران می شود. بنابراین به ترتیب آلل های TT، GT و GG تاثیر بالقوه در افزایش سطوح کلسترول دارند. ویسفاتین بیان متفاوتی در میان ژنوتیپ های مختلف پلی مورفیسم تک واحدی rs2110385 دارد اما معنادار نمی باشد.

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 یافته های مطالعه حاضر یافت نشد.

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

Jian WX و همکارانش [۲۵] در ژنوتیپ سه پلی‌مورفیسم موقعیت های ۱۵۳۵C/T- و rs۱۰۹۵۳۵۰۲ و rs۲۰۵۸۵۳۹ در منطقه پروموتر ژن ویسفاتین، دریافتند که با سطوح کلسترول تام ارتباط دارند که این یافته در مورد SNP های 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 پروموتر ژن ویسفاتین را با توده چربی بدن گزارش نموده اند که با یافته های ما همخوانی ندارد (BMI به عنوان شاخص توده چربی)[۲۴،۳۱].

Tokunaga A و همکارانش[۲۳] ناحیه پروموتر ژن ویسفاتین را برای یافتن SNP در این ناحیه بررسی نمودند. گزارش‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ های SNP (۱۵۳۵ T/T-) با سطوح HDL بالا در افراد غیر دیابتی ارتباط معنی دار دارد (P=۰/۰۴۹۶) که مشابه یافته های حاصل از مطالعه ما در مورد واریانت TT پلی‌مورفیسم مورد بررسی است که HDL بالاتری دارند.

Körner A و همکارانش [۳۲] سه پلی مورفیسم شایع در منطقه پروموتر 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 یافته های SNP مورد بررسی بود اما یافته های 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 ژنوتیپ های SNPهای بررسی شده و سطوح کلسترول HDL ، معرفی شده است [۳۴،۳۳] که یافته های این

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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

یافته های حاصل از مطالعه حاضر در راستای نتایج سایر مطالعاتی است که تاثیر واریانت های ژنوتیپ ویسفاتین [۲۵-۲۳] و سایر واریانت های ژنتیکی روی کروموزم 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 بیوسنتز نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتیددر پستانداران اشاره نموده اند [۲۳]. نیکوتین آمیدآدنین دی نوکلئوتید (NAD) کوآنزیم ضروری در تنظیم بسیاری مسیرهای متابولیکی سلول هاست. به طور شگفت آور گزارش شده که ویسفاتین یک جزء محدود کننده سرعت در مسیر بیوسنتز NAD پستانداران می باشد [۳۸،۳۹]. بیوسنتز NAD توسط ویسفاتین ممکن است در تنظیم متابولیسم لیپید دخالت داشته باشد .

برخی دیگر از مطالعات به وجود ژن فسفواینوزیتید۳- کیناز (Phospho inositide 3-kinase) بر روی کروموزم ۷ اشاره نموده اند که عامل مهم موثر در متابولیسم گلوکز و چربی از طریق IGF-1 می باشد. ژن ویسفاتین در منطقه ۷q۲۲/۳ که گزارش شده که منطقه ای است که با سندرم متابولیک مرتبط با BMI ، کلسترول HDL و تری گلیسرید ارتباط دارد[۴۲-۴۰].

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

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 یافته ها دلالت بر این دارد که ممکن است ژنوتیپ GG در هاپلوتیپی واقع باشد که با تغییرات عمده ای در کنترل قند در افراد دیابتی مرتبط است و سبب می شود که ارتباط بین ویسفاتین و سایر شاخص های معنی دار در TT، در ژنوتیپ GG معنادار نباشد.

در این مطالعه واریانت های ژنتیکی پلی مورفیسم تک واحدی ۴۶۸۹G/T- واقع در ناحیه پروموتر ژن ویسفاتین بر غلظت سرمی ویسفاتین و شاخص های بیوشیمیایی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد.

یافته های 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 ۴۶۸۹G/T- واقع بر ناحیه پروموتر 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 می شود.

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.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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 Bełtowski. 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- 17) 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.
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

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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, 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
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 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 _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, ShimomuraI. 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, Klöting 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, Almasy 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, Almasy 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

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]

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.

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

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-11-24]