مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۵؛ دوره ۵ (شماره ۳): ۲۰۷-۱۹۷

ژنتیک رتینوپاتی دیابتی: بررسی نقش ژن VEGF

جواد توکّلی بزّاز[۱] *، ورا پراویکا[۲]، آندره بولتون[۳]، یان هاچینسون[٤]

چکیده

مقدمه: VEGF فاکتور رشد نسبتاً جدیدی است که قابلیت‌های بیولوژیک بسیار متنوعی را داراست. شأن عمده این قابلیت‌ها، هدایت و تعیین مسیر سلسله واکنش‌هایی است که در بستر عروقی (به‌ویژه میکرو واسکولار) بافت‌ها و اندام‌های مختلف روی می‌دهند.

روش ها: در مطالعه حاضر طی روش ARMS-PCR، نقش تغییرات ساختمانی ژن VEGF در بروز استعداد یا مقاومت افراد دیابتی نسبت به رتینوپاتی دیابتی ارزیابی شده است. توزیع فراوانی چهار پلی‌مورفیسم در موقعیت‌های C/T*۷-، G/C*۱۰۰۱- ، G/A*۱۱۵۴- و C/A*۲۵۷۸- در بین بیماران مبتلا به T1DM (۲۴۸ نفر) و زیرگروه‌های با رتینوپاتی (۱۳۵ نفر) و بدون رتینوپاتی(۱۱۳ نفر) آنها همراه با گروه شاهد (سالم) (۹۵ نفر) که همگی از جمعیت "بریتانیایی- قفقازی" بوده‌اند، بررسی گردید.

یافته ها: با مقایسه توزیع فراوانی آلل‌ها/ ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیک در میان جمعیت‌های بیمار، شاهد و همچنین در بین دو زیرگروه دیابتی های با و بدون رتینوپاتی، به طور خاص در مورد پلی‌مورفیسم C/T*۷- و تنها در هنگام مقایسه دو زیرگروه اخیر (DR^- و DR^+) اختلاف قابل ملاحظه و معناداری قابل مشاهده بود (OR=۱/۹۸؛ P=۰/۰۰۲).

نتیجه گیری: با توجه به نقش محوری VEGF در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی های ایسکمیک، مطالعه حاضر در پی پاسخ به این پرسش بوده که آیا می‌توان این افزایش بیان را ثانویه به نوع آرایش ساختمانی ژن VEGF دانسته و آن را *"وابسته به آلل"* در نظر گرفت؟ نتیجه تحقیق حاضر چنین بیان می‌دارد که یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی، حداقل در بستر شرایط بیوشیمیایی دیابت، از چنان قابلیت "عملکردی" و یا پتانسیل فنوتیپیکی برخوردار است که بتواند احتمالاً با کنترل سطح و کیفیت پاسخ ژن VEGF به محرکهای محیطی و تنظیم میزان بیان آن، نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی DR ایفا نماید. با توجه به نقش ضعیف تر عوامل ژنتیکی در DR – در مقایسه با سایر عوارض دیابت- ، یافته های این مطالعه حاکی از وزن و اثر قابل ملاحظه سازوکارهای "وابسته به ساختمان" ژن VEGF در بروز DR دارند و البته بررسی مجدد فرضیه این مطالعه میان تعداد بیشتری از بیماران دیابتی (DR^- و DR^+)، می تواند مکمّل تحقیق حاضر باشد.

واژگان کلیدی: رتینوپاتی، VEGF، پلی مورفیسم

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دانشکده علوم بیولوژی، دانشگاه منچستر، انگلستان

۳- مرکز دیابت و بیمارستان رویال منچستر، انگلستان

٤- انستیتو ملی پیوند، لوس آنجلس، امریکا

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: tavakkolybazzazj@ tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۲۰

تاریخ پذیرش: ۸۵/۱/۲۵

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

مقدمه

بستر میکروواسکولار شبکیه‌ای[1]، کانون اصلی آسیب‌ها و اختلالات در رتینوپاتی دیابتی است. تداوم هموستاز عروقی در این بستر تنها با وجود یک تعادل و تعامل بسیار ظریف بین عوامل سلولی مستقر در این ناحیه و واسطه‌های "وازواکتیو" موجود در صحنه، امکان‌پذیر است. در این میان نقش سلول‌های اندوتلیال مویرگی به‌واسطه تولید و ترشح بسیاری از مولکول‌های "وازواکتیو"، پاسخدهی به این محرک‌ها به عنوان اصلی‌ترین سلول هدف (در قالب‌های اتوکراین و پاراکراین) و بالاخره مسؤولیت هدایت و ایجاد هماهنگی در رفتار سلول‌های مجاور، به‌ویژه پری‌سیت‌ها، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است [۱] . از بین مدیاتورهای وازواکتیو نیز "VEGF" به علت داشتن تأثیرات متنوع همودینامیک و هیستوپاتولوژیک، شاخص‌ترین است بطوری‌که تقریباً کلیه یافته‌ها و تغییرات پاتولوژیک ملاحظه شده در جریان رتینوپاتی دیابتی می‌تواند با توجه به قابلیت‌های بیولوژیک این واسطه توجیه گردد. به عنوان مثال قدرت VEGF در القا و تشدید فرآیند *افزایش تراوایی عروق مویرگی*[2] – پدیده غالب در رتینوپاتی دیابتی– تقریباً ۵۰۰۰۰ بار قویتر از اثر هیستامین ذکر شده است [۲]. VEGF همچنین در ایجاد و پیشرفت *اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال*[3] – ضایعه اصلی و مادر در عوارض دیررس دیابت– نقش مهمی دارد [۳]. از سوی دیگر وجود بیشترین تعداد گیرنده VEGF در سلول‌های اندوتلیال شبکیه‌ای (۱۵۴۰۰۰ گیرنده به ازای هر سلول) که دارای *تمایل*[4] بسیار بالا می‌باشند، مؤید نقش بسیار مهم VEGF در فیزیولوژی شبکیه است [۴].

مقادیر کم VEGF در شرایط طبیعی به صورت *سرشتی*[5] در چشم تولید و آزاد می‌گردد [۵]، که شاید دلالت بر نقش مؤثر این عامل در تداوم پدیده هموستاز و حفظ تمامیت بستر عروقی چشم دارد. در جریان دیابت میزان بیان پروتیین VEGF افزایش می‌یابد که غالباً در نتیجه فعال شدن آنزیم "PKC" است. علاوه بر این، دیابت سبب افزایش میزان حساسیت جریان خون شبکیه‌ای[6] به VEGF می‌گردد که نتیجه آن افزایش دو برابری در میزان پاسخ و همچنین کاهش زمان لازم برای بروز پاسخ پس از مواجهه با VEGF به میزان ۸۰٪ می‌باشد[۶]. افزایش میزان VEGF در محیط شبکیه چشم در رتینوپاتی غیرپرولیفراتیو (BDR) [۶، ۷] و با شدت بیشتری در رتینوپاتی پرولیفراتیو(PDR) مشاهده شده است [۸، ۹]. از سوی دیگر، کاهش میزان ترشح VEGF در مرحله پس از *فتوکواگولاسیون* شبکیه و یا در مرحله غیرفعال رتینوپاتی دیابتی (بطور متوسط به میزان ۷۵٪) گزارش شده است. کاهش میزان پاسخدهی و رفتارهای پرولیفراتیو شبکیه در دنباله استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی VEGF مشاهده شده است. همچنین با استفاده از شیوه‌های ژن‌تراپی، نشان داده شد که می‌توان مراحل مختلف رتینوپاتی دیابتی را در مدل‌های حیوانی، بوسیله تزریق وکتور (آدنوویروس) حامل ژن VEGF به فضای زیر شبکیه‌ای و بیان موضعی ژن VEGF، القا و ایجاد نمود [۱۰].

ژنتیک و رتینوپاتی دیابتی (DR)

شواهد و یافته‌های متعددی بر نقش مؤثر عوامل ژنتیکی و زمینه‌های نژادی– وراثتی در تعیین میزان استعداد و یا مقاومت بیماران در ابتلا به رتینوپاتی دیابتی دلالت دارند [۱۴–۱۱]. مطالعه‌ای که اخیراً بصورت تجربی و بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته، به وضوح دخالت عوامل ژنتیکی در قالب زمینه نژادی را در "برهم خوردن سد خونی– شبکیه‌ای[7]" و نیز تنوّع در "سیر طبیعی[8]" رتینوپاتی دیابتی در سه نژاد مختلف از موش صحرایی مبتلا به دیابت نشان داده که تفاوت‌های این سه مدل حیوانی در بروز علایم و شدت تظاهرات بالینی مربوط به DR رابطه مشخصی با سطح قند خون این مدل‌ها ندارد، بلکه این تفاوت‌ها به زمان، طول مدت و میزان "بیان[9]" VEGF آن‌ها در سطح سلول‌های اندوتلیال شبکیه‌ای بازمی‌گردد که این

[1] Retinal Microvasculature
[2] Microvascular hypermeability
[3] Endothelial dysfunction
[4] Affinity
[5] Constitutional
[6] Retinal Blood Flow
[7] Blood Retinal Barrier breakdown
[8] Natural history
[9] Expression

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

ویژگی خود تحت کنترل عوامل ژنتیکی بوده و وابسته به نژاد است [۱۵].

در یک مطالعه اپیدمیولوژیک نشان داده شد که در میان دوقلوهای همسانی که ابتلای توأمان به T1DM دارند، وقوع توأمان DR در مقایسه با وقوع "غیرتوأمان[1]" این عارضه، فراوان‌تر و محتمل‌تر است [۱۶]. همچنین میزان ابتلای به رتینوپاتی دیابتی در T1DM بین یهودی‌های غیرآشکنازی[2] در مقایسه با یهودی‌های آشکنازی بیشتر گزارش شده است [۱۷]. به منظور تعیین مصداق و این‌که چه ژن(هایی) در رتینوپاتی دیابتی نقش عمده ایفا می‌کنند، بررسی‌های مفصل و متعددی صورت گرفت که موضوع درصد قابل ملاحظه‌ای از این بررسی‌ها نقش ژن‌های مختلف"HLA" در بروز و همچنین شدت رتینوپاتی دیابتی بود. از آنجا که وجود *پیوستگی*[3] احتمالی بین این ژن‌ها و رتینوپاتی دیابتی در T1DM، می‌تواند معلول وجود اولیه پیوستگی بین T1DM و این ژن‌ها (یا ژن‌های دیگری از مجموعه ژن‌های HLA که دارای "LD" با ژن‌های مورد مطالعه از مجموعه HLA می‌باشند) باشد، نقدهای متعددی در این زمینه مطرح گردید. پاسخ ارائه شده آن بود که از آنجاییکه پلی‌مورفیسم‌های خاصی از مجموعه ژن‌های HLA می‌توانند بصورت بالقوه با اشکال شدیدتر و وخیم‌تر T1DM از نظر متابولیکی همراه باشند (مثلاً بواسطه تشکیل آنی‌بادی‌های ضد انسولین)، لذا ژن‌های HLA می‌توانند جدا از نقش‌های شناخته شده ایمونولوژیک خود، دارای کارکردهای متابولیک در *مرحله پس از بروز دیابت*[4] نیز باشند [۱۸]. ایراد دیگری که به فرضیه ارتباط ژن های HLA با رتینوپاتی دیابتی وارد گردید بر این ادعا استوار بود که چون عارضه رتینوپاتی در بیماری T2DM تقریباً در قالب همان اشکال و تظاهراتی بروز می‌یابد که در T1DM رخ می‌دهد، و نیز از آنجا که بیماری T2DM یک بیماری غیروابسته به HLA هست؛ لذا نمی‌توان منطقاً پتانسیل متابولیکی را برای این ژن ها در مرحله *پس از دیابت*[6] در نظر گرفت ومثلاً در رتینوپاتی دیابتی آنها را به عنوان ژن های کاندید معرفی نمود [۱۹].

این استدلال البته از این حیث که دو بیماری T1DM و T2DM از جمیع جهات نظیر ماهیت پاتوفیزیولوژیک و نیز زیر ساخت‌های ژنتیکی، ماهیت جداگانه‌ای دارند (باوجود داشتن علایم مشترک بالینی)، قابل دفاع نیست؛ چرا که صرف بروز عوارضی که از نظر بالینی مشترک و مشابه هستند، دلیلی بر مشابهت زیر ساخت پاتوفیزیولوژیکی – از جمله ژنتیکی– آن دو نمی‌باشد.

توجه به نقش ژن‌های HLA در رتینوپاتی دیابتی تا بدان حد بوده که تعداد مطالعات انجام شده در این زمینه به تنهایی بیشتر از مجموع تحقیقات صورت گرفته در خصوص نقش این ژن ها در نفروپاتی و نوروپاتی دیابتی است. روی هم رفته غالب این مطالعات که اکثراً در طی دهه‌های هفتاد و هشتاد میلادی صورت پذیرفته به یافتن نتایج قابل اتکایی منجر نگردیده است. لذا بعید می نماید مجموعه ژن‌های HLA به عنوان یک عامل عمده[5] در آرایش زیرساخت ژنتیکی رتینوپاتی دیابتی نقش داشته باشد. این ملاحظه روشن می‌سازد چرا مطالعه جدیدی در این زمینه در طی سال های اخیر صورت نگرفته است (جدول ۱) [۴۲-۲۰].

از میان ژن های دیگری که به‌ویژه در طی سال های اخیر موضوع مطالعات متعددی در زمینه ژنتیک رتینوپاتی دیابتی بوده‌اند، می‌توان به ژن های TNF-β [۴۳، ۴۴]، ALR2 [۴۵-۴۷] eNOS [۴۸]، گیرنده ویتامین D [۴۹، ۵۰] و بالاخره VEGF [۵۱، ۵۲] اشاره نمود.

روش‌ها

الف- گروه شاهد

جمعیت این گروه (۹۵ نفر) که همگی از نژاد "بریتانیایی- قفقازی" بودند، بطور تصادفی و از بین افرادی انتخاب شدند که اولاً نسبت فامیلی با یکدیگر نداشتند و ثانیاً در

[1] Discordancy
[2] Non Ashkenazi Jews
[3] Association
[4] Post-Diabetic Phase
[5] Major contributor

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

جدول ۱- مطالعات انجام شده در زمینه پیوستگی بین ژن های HLA و رتینوپاتی دیابتی

عارضه	HLA	ارتباط	مرجع
PDR		N	۲۰
PDR	B8	+	۲۱
PDR	B15	+	۲۲
PDR	DR4	+	۲۳
DR		N	۲٤
PDR	B8	+	۲۵
DR	B15	+	۲٦
DR	B15	+	۱۸
DR	B15	N	۲۷
DR	B7	–	۲۸
DR	A, B, C	N	۲۸
DR		N	۲۹
DR	DR4	+	۳۰
DR	DR2	N	۳۰
DR	A,B	N	۳۱
DR	DR3, DR4	+	۳۲
DR	DRX/DRX	+	۳۳
DR	DR	N	۳٤
DR	DR3-4/DR0	+	۳۵
DR	DR2	N	۳۶
PDR	B, DR	N	۳۷
DR	A, B, C	N	۳۸
DR	B8	–	۳۹
DR	DR4, C2, AK-2, MNS_S-S	+	٤۰
DR	DR8	N	٤۰
DR	DQB1*0201/0302	+	٤۱
DR	DR9,DQA10301	+	٤۲
DR	DR3, DQA1	N	٤۲

+: دارای رابطه مثبت؛ -: دارای رابطه منفی؛ *N*: فاقد ارتباط

جدول ۲- توالی پرایمرهای طراحی شده برای پلی‌مورفیسم‌های ژن VEGF و پرایمر شاهد

پلی‌مورفیسم های بررسی شده	پرایمر	توالی	اندازه محصول PCR
VEGF (-7*C/T)	Generic primer Primer C (anti-sense) Primer T (anti-sense)	5’-GGTGTGCGCAGACAGTGCT-3’ 5’-AGCAGAAAGTTCATGGTTTCG-3’ 5’-AGCAGAAAGTTCATGGTTTCA-3’	۱۸۵bp
VEGF (-1001G/C)	Generic primer Primer G (sense) Primer C (sense)	5’-GCCGTCGGCCCGATTCAA-3’ 5’-CGGGTAGCTCGGAGGTCG-3’ 5’-CGGGTAGCTCGGAGG-3’	۱۹۸ bp
VEGF (-1154*G/A)	Generic primer Primer G (sense) Primer A (sense)	5’-CGACAGAGCGCTGGTGCT-3’ 5’-CCCGAGCCGCGTGTGGAG-3’ 5’-CCCGAGCCGCGTGTGGAA-3’	۲۰۳bp
VEGF (-2578C/A)	Generic primer Primer C (anti-sense) Primer A (anti-sense)	5’-TTAGGACACCATACCGATGG-3’ 5’-TCTGATTATCCACCCAGATCG-3’ 5’-TCTGATTATCCACCCAGATCT-3’	۲۳۹ bp
HGH (Control Primer)	Sense: Antisense:	5’-GCCTTCCCAACCATTCCCTTA-3’ 5’-TCACGGATTTCTGTTGTGTTTC-3’	٤۲۹ bp

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

وضعیت سلامت کامل بوده و سابقه وجود هر گونه بیماری مشخص یا مزمنی (از جمله دیابت) بین آنها و نیز در نزد بستگان درجه اول[1] آنها منفی بوده است.

ب – بیماران

در "مرکز دیابت منچستر" که مهم ترین مرکز ارائه خدمات و مراقبت های درمانی سرپایی برای بیماران دیابتی در منطقه شمال غرب کشور انگلستان محسوب می شود، حدوداً ۵۰۰۰ نفر به عنوان بیمار "ثبت شده" دیابت نوع یک (T1DM)، دارای پرونده و سابقه هستند. از بین این افراد تعداد ۲۴۸ نفر آنها که در زمان مطالعه (سال‌های ۲۰۰۳–۱۹۹۹)، حداقل ۵ سال از زمان آغاز و یا تشخیص بیماری دیابت آنها گذشته بود، بصورت تصادفی انتخاب شدند. تعلق به نژاد "بریتانیایی– قفقازی" و فقدان رابطه خویشاوندی بین آنها پیش شرط های دیگر این انتخاب بودند. با توجه به وجود یا عدم وجود رتینوپاتی دیابتی، این بیماران به دو زیر گروه فاقد رتینوپاتی (DR^-) (۱۱۳ نفر) و دارای رتینوپاتی (DR^+) (۱۳۵ نفر) تقسیم شدند.

معیار تشخیص رتینوپاتی مشاهده هر یک از موارد: بیش از پنج "Dot" یا "Blot" در یک چشم، اگزودای نرم یا سخت، شواهد مربوط به تشکیل عروق جدید، "ماکولوپاتی" و بالاخره سابقه درمان با لیزر بود. ورود افراد جمعیت های شاهد و بیمار به مطالعه حاضر، پس از تأیید "طرح پیشنهادی" مربوطه توسط کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان رویال منچستر[2] و در نهایت اخذ رضایت از کلیه افراد، صورت گرفت.

مطالعه حاضر تأثیرات مربوط به تغییرات ساختمانی ژن VEGF بر استعداد و یا مقاومت بیماران دیابتی در ابتلا به رتینوپاتی را در قالب یک "مطالعه پیوستگی[3]" مورد بررسی قرار داد.

ج – تعیین نوع الل/ ژنوتیپ پلی‌مورفیک

DNA موجود در گلبول های سفید پس از تهیه حدود 5^{cc} خون محیطی از افراد مورد مطالعه، استخراج گردید. به منظور تعیین نوع آللو یا ژنوتایپ پلی‌مورفیسم مورد بررسی[4]، از بین روش های مختلف PCR، روش ARMS-PCR انتخاب شد. با استفاده از این شیوه، قطعات خاصی از زنجیره DNA که دربردارنده موقعیت پلی‌مورفیک مورد نظر بودند، تکثیر شدند و سرانجام نوع آلل/ ژنوتایپ افراد در گروه‌های شاهد و بیمار با بررسی و مقایسه تصویر بدست آمده از محصول PCR بر روی ژل آگاروز، تعیین گردید. توالی پرایمرهای طراحی شده (اختصاصی برای هر پلی‌مورفیسم) و نیز توالی پرایمر کنترل که در مطالعه حاضر قطعه‌ای "غیر پلی‌مورفیک" از ژن هورمون رشد انسانی (HGH) انتخاب شده، در جدول ۲ نشان داده شده است.

یافته‌ها

توزیع فراوانی آلل‌ها یا ژنوتیپ‌های مربوط به چهار پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیت‌های C/T*۷–، G/C*۱۰۰۱–، G/A*۱۱۵۴– و C/A*۲۵۷۸– بین ۲۴۸ بیمار مبتلا به T1DM (۱۳۵ نفر DR^+ و ۱۱۳ نفر DR^-) و ۹۵ نفر افراد سالم (گروه شاهد) که همگی از جمعیت "بریتانیایی– قفقازی" بودند، ارزیابی شد (جدول‌های ۶–۳). در مقایسه توزیع فراوانی آلل‌ها یا ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیک بین جمعیت‌های شاهد، بیمار و زیرگروه‌های آنها، اختلاف معنادار و قابل ملاحظه تنها در مورد پلی‌مورفیسم موقعیت C/T×۷– ژن VEGF در هنگام مقایسه بین دو زیرگروه با و بدون رتینوپاتی (DR^- و DR^+) مشاهده شد (P=۰/۰۰۲؛ OR=۱/۹۸؛CI(٪۹۵)=۱/۲–۳/۱). همچنین یک اختلاف قابل ملاحظه ولی مرزی[5] در مورد پلی‌مورفیسم موقعیت C/A*۲۵۷۸– این ژن، تنها در سطح ژنوتیپیک (P=۰/۰۴) و نه آللیک، ملاحظه گردید (OR=۰/۸؛ P=۰/۵) که با توجه به مرزی بودن آن و عدم ابقای آن پس از اعمال اصلاحات آماری، ارزش چندانی نداشته است.

[1] First degree relatives
[2] Manchester Royal Infirmary
[3] Association Study
[4] Genotyping
[5] marginal

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

جدول۳- توزیع فراوانی ژنوتایپ/الل پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیتC/T*7- در گروه شاهد (C)، بیماران T1DM (P)، دیابتی های دارای رتینوپاتی (DR^+) و دیابتی های بدون رتینوپاتی (DR^-)

VEGF -7*C/T	گروه شاهد(C) تعداد(درصد)	گروه بیمار (P) تعداد (درصد)	رتینوپاتی دیابتی تعداد (درصد)
ژنوتیپ			
CC	(۶۶/۳)۶۳	(۶۵)۱۶۱	(۷۳/۳)۹۹
CT	(۲۹/۵)۲۸	(۳۰/۶)۷۶	(۲۳/۷)۳۲
TT	(٤/۲)٤	(٤/٤)۱۱	(۳)٤
آلل			
C	(۸۱)۱۵٤	(۸۰/۲)۳۹۸	(۸۵)۲۳۰
T	(۱۹)۳٦	(۱۹/۸)۹۸	(۱۵)٤۰

*p (Fisher exact test)= ; χ^2= ; OR= 1.98; CI (95%)= 1.2 - 3.1

† در مقایسه بیماران -DR و +DR از نظر ژنوتیپ CC و آلل C، مقادیر P معنی دارد بود (P<۰/۰۵).

†† در مقایسه DR/C و P/C از نظر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مذکور، مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

جدول ۴- توزیع فراوانی ژنوتایپ/الل پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیتG/C*1001- در گروه شاهد (C)، بیماران T1DM (P)، دیابتی های دارای رتینوپاتی (DR^+) و دیابتی های بدون رتینوپاتی (DR^-)

VEGF -1001* G/C	گروه شاهد(C) تعداد(درصد)	گروه بیمار (P) تعداد (درصد)	رتینوپاتی دیابتی تعداد (درصد)
ژنوتیپ			
GG	(۹۱/۶)۸۷	۲۲۹(۹۲/۳)	۱۲۸(۹۴/۸)
GC	(۸/٤)۸	۱۹(۷/۷)	۷(۵/۲)
CC	(۰/۰۰) ۰	(۰/۰۰) ۰	(۰/۰۰) ۰
آلل			
G	(۹۵/۸)۱۸۲	(۹٦/۲)٤۷۷	(۹۷/٤)۲٦۳
C	(٤/۲)۸	(۳/۸)۱۹	(۲/٦)۷

* در مقایسه -DR+/DR ، DR/C و P/C از نظر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مذکور، مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

بحث

VEGF عامل شناخته شده نسبتاً جدیدی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عروقی و ایسکمیک است که توجه بسیاری از محققان را به‌ویژه در زمینه رتینوپاتی دیابتی به خود جلب نموده است. VEGF در کنار دو سیستم وازواکتیو دیگر، یعنی نیتریت اکسیژن (NO) و پروستاگلاندین‌ها (عمدتاً سیکلواکسیژناز ۲ یا COX2)، ضمن تأثیرات متقابل بر یکدیگر، در مجموع نحوه رفتار نسبی عروقی، به‌ویژه بستر میکرواسکولار[1] را در برابرعوامل محرک مختلف، تنظیم و تعیین می‌نماید [۱].

در مطالعه حاضر، مشاهده تفاوت قابل توجه و معنادار در توزیع فراوانی آلل‌ها/ ژنوتیپ‌های مربوط به پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیت C/T*۷- بین بیماران دیابتی واجد و فاقد رتینوپاتی (DR^+ vs. DR^-) می‌تواند به‌واسطه قابل قبول بودن "قدرت مطالعه[2]" بدلیل حجم نمونه نسبتاً مناسب مطالعه (۲۴۸ نفر بیمار، ۹۵ نفر شاهد) و نیز تعداد

[1] Microvasculature
[2] Power of the study

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

نشانگرهای ژنتیکی انتخاب شده (۴ نشانگر) ، تقریباً قابل اطمینان در نظر گرفته شود. البته از آنجا که در طی محاسبات آماری مطالعه حاضر مقایسه های متعددی صورت گرفته و اصولاً شانس بسامدی در بدست آمدن مقادیر P قابل توجه در چنین شرایطی خود بخود بالا می رود، می باید با اصلاح آستانه معنادار- کاهش آن- احتمال تأثیر چنین مداخله ای را تا حد ممکن از بین برد. در خصوص "ضریب اصلاح" و این‌که شاخص P را باید در چه عددی ضرب نمود، تقریباً نظر اجماعی وجود ندارد، هر چند برخی ها اصلا الزامی برای انجام آن نمی بینند. به نظر می رسد با احتساب تعداد نشانگرهای تست شده (در اینجا ۴) و تعداد تقسیم هایی[1] که بر روی جمعیت های مطالعه (از گروه اصلی به زیرگروه‌های رده اول، ...) (در اینجا ۲، که ناظر به گروه اصلی دیابت و سپس زیرگروه با و بدون رتینوپاتی است) با انتخاب ضریب ۶ و تضریب P اولیه در این عدد بتوان به P اصلاح شده ای رسید که ظن شانسی[2] و یا کاذب بودن نتیجه مطالعه را حتی الامکان از بین ببرد. با اعمال این اصلاح P بدست آمده در سطوح آللیک و ژنوتیپیک بترتیب۰/۰۱۲ و ۰/۰۲۴ خواهند بود که کماکان در محدوده معنادار قرار دارند. طی عمل به همین ملاحظه، اختلاف قابل ملاحظه مشاهده شده دیگر یعنی پلی‌مورفیسم موقعیت C/A*۲۵۷۸- که محدود به سطح ژنوتیپیک بوده (P= ۰/۰۴)، با توجه به مرزی بودن آن و بی معنی شدن این تفاوت پس از اعمال اصلاحات آماری (P=۰/۲۴)، جای تأیید و تأملی را برای تفسیرهای بعدی باقی نمی‌گذارد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که حداقل یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی در این مطالعه واجد ارزش‌های عملکردی[3] در حد قابل ملاحظه – حداقل در شرایط دیابتی و آن هم در قلمرو شبکیه- می باشد که این قابلیت می تواند متعلق به خود این موقعیت (C/T* ۷-) و یا مرتبط با پلی مورفیسم (هایی) از ژن (های) مجاور ژن VEGF باشد که با این موقعیت دارای رابطه "LD" هستند. مطالعه حاضر با پیشنهاد نقش برجسته پلی مورفیسم C/T*۷- ژن VEGF در رتینوپاتی دیابتی، هر چند از وزن فنوتیپیک و ارزش پروگنوستیک سایر پلی مورفیسم های مطالعه شده در این تحقیق می کاهد، اما در مجموع با پررنگ تر کردن نقش ژن VEGF در وقوع رتینوپاتی دیابتی، اهمیت و فایده بررسی بر روی سایر پلی مورفیسم های احتمالی این ژن را نیز یادآور می شود. شاهد مثال، مطالعه ای است که ضمن بررسی یک پلی مورفیسم در ناحیه 5'UTR ژن VEGF (C/G*634-)، با مشاهده همراهی بیشتر آلل C با رتینوپاتی دیابتی، این پلی مورفیسم را به عنوان یکی از عوامل خطر ژنتیکی[4] در DR معرفی نموده است. همین مطالعه افزایش میزان سرمی VEGF در وضعیت CC را در مقایسه با دو حالت ژنوتیپی دیگر (CG, GG) گزارش نموده که بیانگر پتانسیل فنوتیپیک پلی مورفیسم ناحیه 5'UTR در تعیین سطح بیان ژن مربوطه می‌باشد [۵۱]. مطالعه دیگری نیز همراهی آلل C*۴۶۰- ژن VEGF را با رتینوپاتی پرولیفراتیو (PDR) گزارش نموده که این همراهی حتی پس از کنترل و خنثی نمودن تأثیرات عواملی چون پرفشاری خون، وضعیت کنترل قند خون، طول دوره دیابت و چاقی بیماران کماکان برقرار بود [۵۲]. البته هر دو مطالعه اخیر در نزد بیماران T2DM انجام گرفته است.

نتیجه گیری

نظر به نقش کلیدی و بنیادین VEGF در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی های ایسکمیک از جمله DR و با این فرض که افزایش میزان بیان ژن و یا افزایش غلظت موضعی VEGF یک پیش نیاز مشترک برای ایجاد DR می باشد، پرسش مطالعه حاضر این بوده که آیا می‌توان این افزایش بیان را (صرف نظر از نوع محرّک موجود در محیط نظیر: هیپوکسی، هیپرگلیسمی و ... و سطح کمی این محرک‌ها)، ثانوی به نوع آرایش ساختمانی ژن VEGF دانسته و آن را *وابسته به آلل* در نظر گرفت؟ یافته های ما نشان می دهد یکی از پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی (C/T*۷-)، حداقل در بستر شرایط بیوشیمیایی دیابت، از چنان کارکرد و یا پتانسیل فنوتیپیکی برخوردار است که بتواند با کنترل پاسخ و تنظیم میزان بیان ژن VEGF به محرک‌های

[1] Stratification
[2] Stochastic
[3] Functional
[4] Genetic risk factor

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

جدول۵- توزیع فراوانی ژنوتایپ/الل پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیت-1154*G/A در گروه شاهد (C)، بیماران T1DM (P)، دیابتی های دارای رتینوپاتی (DR^+) و دیابتی های بدون رتینوپاتی (DR^-)

VEGF -1154* G/A	گروه شاهد(C) تعداد(درصد)	گروه بیمار (P) تعداد (درصد)	رتینوپاتی دیابتی تعداد (درصد)
ژنوتیپ			
GG	(۴۹/۵)۴۷	(۴۸)۱۱۹	(۴۹/۶)۶۷
GA	(۴۱)۳۹	(۴۴/۷)۱۱۱	(۴۳/۷)۵۹
AA	(۹/۵)۹	(۷/۳)۱۸	(۶/۷)۹
آلل			
G	(۷۰)۱۳۳	(۷۰/۴)۳۴۹	(۷۱/۵)۱۹۳
A	(۳۰)۵۷	(۲۹/۶)۱۴۷	(۲۸/۵)۷۷

* در مقایسه +DR vs. -DR ، DR vs. C و P vs. C از نظر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مذکور مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

جدول ۶- توزیع فراوانی ژنوتایپ/الل پلی‌مورفیسم ژن VEGF در موقعیت-2578*C/A در گروه شاهد (C)، بیماران T1DM (P)، دیابتی های رتینوپات (DR^+) و دیابتی های بدون رتینوپاتی (DR^-)

VEGF -2578* C/A	گروه شاهد(C) تعداد(درصد)	گروه بیمار (P) تعداد (درصد)	رتینوپاتی دیابتی تعداد (درصد)
آلل			
CC	(۳۰/۵)۲۹	(۲۹/۸)۷۴	(۲۳/۵)۳۲
CA	(۴۷/۵)۴۵	(۵۰/۴)۱۲۵	(۵۳/۷)۷۳
AA	(۲۲)۲۱	(۱۹/۸)۴۹	(۲۲/۸)۳۱
آلل			
C	(۵۴)۱۰۳	(۵۵)۲۷۳	(۵۰/۴)۱۳۷
A	(۴۶)۸۷	(۴۵)۲۲۳	(۴۹/۶)۱۳۵

† در مقایسه بیماران -DR و +DR از نظر ژنوتیپ CC، مقادیر P معنی دارد بود (P<۰/۰۵).

†† در مقایسه DR^+ vs DR^- ، DR vs C و P vs. C از نظر ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مذکور، مقادیر P معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

محیطی، نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی DR ایفا نماید. نکته ای که در تحلیل کلی باید گفت آن است که با توجه به این‌که سهم حضور و اثر عوامل ژنتیکی در مقایسه با علل غیرژنتیکی در پاتوفیزیولوژی این عارضه کلا بسیار کمتر از دیگر عوارض میکروآنژیوپاتیک دیابت (نفروپاتی و نوروپاتی) می باشد [۵۸-۵۳]، نتیجه تحقیق حاضر به طور ضمنی بر تأثیر جدّی و قدرت نفوذ بالای متغیر مورد مطالعه (تغییرات ساختمانی یا پلی مورفیسم ژنVEGF) در کنترل و بروز DR اشاره دارد که حتی توانسته در چنان بستر و چارچوب تنگی (بررسی ژنتیکی DR)، عرض اندام کند.

از آنجا که نیت اصلی در طراحی و اجرای چنین تحقیقاتی، امکان سنجی کاربرد بالینی یافته های آزمایشگاهی ژنتیک به‌ویژه در قالب رویکردها و مکاتب نوینی چون "طب فردی[1]"، "طب پیش بینی کننده[2]" و "طب پیشگیری کننده[3]" می باشد، نتایج مطالعاتی از این دست، امید و عزم محققین

[1] Individualised medicine
[2] Predictive medicine
[3] Preventive medicine

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

در دستیابی به شاخص های پروگنوستیک و نشانگرهای ژنتیکی که بتوان طی انجام یک آزمایش بسیار ساده و ارزان، خبر از احتمال وقوع بیشتر یا کمتر یک علامت و یا عارضه در یک فرد داد را تقویت می نماید. از سوی دیگر همین امر سبب می شود سیاستگذاران عرصه "تحقیقات سلامت" که به‌واسطه محدودیت‌های منابع مالی و هزینه‌های سرسام آور این بخش به‌دنبال بازنگری و اولویت بندی موضوعات تحقیقی عمدتا بر مبنای کاربردی بودن و سلامت محور بودن نتایج آنها هستند [۵۹، ۶۰]، از تخصیص منابع و بودجه لازم برای ادامه چنین پژوهش هایی دریغ نورزند.

مآخذ

1. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cycoloxygenase-2 and nitric oxide. *Curr Pharm Des*. 2004; 10: 3331-48.
2. Senger DR, Connolly DT, Van de WL, Feder J, Dvorak HF. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990; 50: 1774-8.
3. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 55-68.
4. Thieme H, Aiello LP, Takagi H, Ferrara N, King GL. Comparative analysis of vascular endothelial growth factor receptors on retinal and aortic vascular endothelial cells. *Diabetes* 1995; 44: 98-103.
5. Kim I, Ryan AM, Rohan R, Amano S, Agular S, Miller JW, Adamis AP. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2115-21.
6. Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 433-46
7. Hammes HP, Lin J, Bretzel RG, Brownlee M, Breier G. Up-regulation of the vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat. *Diabetes* 1998; 47: 401-6.
8. Deng J, Wu DZ, Gao R. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Yan Ke Xue Bao* 1999; 15: 17-21.
9. Hernandez C, Lecube A, Segura RM, Sararols L, Simo R. Nitric oxide and vascular endothelial growth factor concentrations are increased but not related in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2002; 19: 655-60.
10. Rakoczy PE, Brankov M, Fonceca A, Zaknich T, Rae BC, Lai CM. Enhanced recombinant adeno-associated virus-mediated vascular endothelial growth factor expression in the adult mouse retina: a potential model for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2003; 52: 857-63.
11. Simonelli F, Testa F, Bandello F. Genetics of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2001; 16: 41-51.
12. Amano S, Yamagishi S, Koda Y, Tsuneoka M, Soejima M, Okamoto T, Inagaki Y, Yamada K, Kimura H.Polymorphisms of sorbitol dehydrogenase (SDH) gene and susceptibility to diabetic retinopathy. *Med Hypotheses* . 2003; 60: 550-1.
13. Taverna MJ. Genetics of diabetic complications: retinopathy [French] *Ann Endocrinol (Paris)*. 2004 ; 65(1 Suppl): S17-25.
14. Hallman DM, Huber JC Jr, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL. Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. *Diabetes Care* 2005; 28: 1163-8.
15. Zhang SX, Ma JX, Sima J, Chen Y, Hu MS, Ottlecz A, Lambrou GN. Genetic difference in susceptibility to the blood-retina barrier breakdown in diabetes and oxygen-induced retinopathy. *Am J Pathol*. 2005; 166: 313-21.
16. Pyke DA, Tattersall RB.Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes*. 1973; 22: 613-8.
17. Kalter-Leibovici O, Van Dyk DJ, Leibovici L, Loya N, Erman A, Kremer I, Boner G, Rosenfeld JB, Karp M, Laron Z. Risk factors for development of diabetic nephropathy and retinopathy in Jewish IDDM patients. *Diabetes* 1991; 40: 204-10.
18. Cudworth AG, Bodansky HJ. Genetic and metabolic factors in relation to the prevalence and severity of diabetic complications. In: Keen H, Jarrett RJ (eds). Complications of diabetes. London. Edward Arnold, 2nd ed, 1982: 1-12.
19. Barbosa J, Saner B. Do genetic factors play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Diabetologia* 1984; 27: 487-92.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

20. Cove DH, Walker FM, Mackintosh P, Wells L, Wright AD. Are HLA types or Bf alleles markers for diabetic retinopathy? *Diabetologia* 1980; 19: 402-3.
21. de Moerloose P, Jeannet M, Bally C, Raffoux C, Pointel JP, Sizonenko P. HLA and DRW antigens in insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1978; 1: 823-4.
22. Moller E, Persson B, Sterky G. HLA phenotypes and diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1978; 14: 155-8.
23. Bertrams J, Spitznas M. In: Waldhäusl W, Alberti KMM (eds). Proceeding of 10th Congress of the International Diabetes Federation. Excerpta Medica, Amesterdam, 1979.
24. Jervell J, Solheim B. HLA-antigens in long standing insulin dependent diabetics with terminal nephropathy and retinopathy with and without loss of vision. *Diabetologia* 1979; 17: 391.
25. Standl E, Dexel T, Lander T, Albert ED, Scholz S. HLA-antigens and diabetic retinopathy: a different view warranted. *Diabetologia* 1980; 18: 79-80.
26. Barbosa J, Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL, Noreen H, King R, Yunis E. Histocompatibility antigen frequencies in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 148-53.
27. Danielsen R, Helgason T, Arnason A, Jonasson F. HLA and retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Iceland. *Diabetologia* 1982; 22 297-8.
28. Gray RS, Starkey IR, Rainbow S, Kurtz AB, Abdel-Khalik A, Urbaniak S, Elton RA, Duncan LJ, Clarke BF. HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type 1 diabetes. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 280-5.
29. Bodansky HJ, Wolf E, Cudworth AG, Dean BM, Nineham LJ, Bottazzo GF, Matthews JA, Kurtz AB, Kohner EM. Genetic and immunologic factors in microvascular disease in type I insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 704.
30. Dornan TL, Ting A, McPherson CK, Peckar CO, Mann JI, Turner RC, Morris PJ. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1982; 31: 226-31.
31. Johnston PB, Kidd M, Middleton D, Greenfield AA, Archer DB, Maguire CJ, Kennedy L. Analysis of HLA antigen association with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 277-9.
32. Malone JI, Grizzard S, Espinoza LR, Achenbach KE, Van Cader TC. Risk factors for diabetic retinopathy in youth. *Pediatrics* 1984; 73: 756-61.
33. Rand LI, Krolewski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1433-8.
34. Middleton D, Johnston PB, Gillespie EL. HLA-DR antigen association with proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 1985; 8:33-5.
35. Baker RS, Rand LI, Krolewski AS, Maki T, Warram JH, Aiello LM. Influence of HLA-DR phenotype and myopia on the risk of nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1986; 102: 693-700.
36. Sterky G, Wall S. Determinants of microangiopathy in growth-onset diabetes. With special reference to retinopathy and glycaemic control. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 327: 1-45.
37. Groop LC, Teir H, Koskimies S, Groop PH, Matikainen E, Verkkala E, Scheinin T, Kontiainen S, Teppo AM, Tolppanen EM, . Risk factors and markers associated with proliferative retinopathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1986; 35 1397-403.
38. Khosla PK, Sharma K, Tiwari HK, Bajaj JS, Vaidya MC. Genetic marker in juvenile diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 1989; 37: 2-4.
39. Dvorakova L, Boguszakova J, Dubska Z, Englis M, Sidlova A, Majsky A, Mikan M, Polackova H, Platilova H, Patejdlova E, . [Early diagnosis of late complications in juvenile diabetics]. *Cas Lek Cesk* 1990; 129:198-203.
40. Cruickshanks KJ, Vadheim CM, Moss SE, Roth MP, Riley WJ, Maclaren NK, Langfield D, Sparkes RS, Klein R, Rotter JI. Genetic marker associations with proliferative retinopathy in persons diagnosed with diabetes before 30yr of age. *Diabetes* 1992; 41: 879-85.
41. Agardh D, Gaur LK, Agardh E, Landin-Olsson M, Agardh CD, Lernmark A. HLA-DQB1*0201/0302 is associated with severe retinopathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39:1313-7.
42. Cisse A, Chevenne D, Chauffert M, Ndiaye MR, Wade A, Trivin F. [HLA-markers and diabetic retinopathy in the Senegalese population]. *Dakar Med* 1998; 43:29-33.
43. Hawrami K, Hitman GA, Rema M, Snehalatha C, Viswanathan M, Ramachandran A, Mohan V. An association in non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects between susceptibility to retinopathy and tumor necrosis factor polymorphism. *Hum Immunol* 1996; 46: 49-54.
44. Kumaramanickavel G, Sripriya S, Vellanki RN, Upadyay NK, Badrinath SS, Arokiasamy T, Sukumar B, Vidhya A, Joseph B, Sharma T, Gopal L. Tumor necrosis factor allelic polymorphism with diabetic retinopathy in India. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 89-94.
45. Cai H, Wang X, Colagiuri S, Wilcken DE. A common Glu298-->Asp (894G-->T) mutation at exon 7 of the endothelial nitric oxide

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]

synthase gene and vascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2195-6.
46. Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argenton C, Pacher N, Bruzzo F, Chevalier A, Slama G, Reach G, Selam JL. eNOS4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase predicts risk for severe diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2002; 19: 240-5.
47. Taverna MJ, Elgrably F, Selmi H, Selam JL, Slama G. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric Oxide* 2005; 13: 88-92 [Epub ahead of print]
48. Demaine A, Cross D, Millward A. Polymorphisms of the aldose reductase gene and susceptibility to retinopathy in type 1 diabetes mellitus. I*nvest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 4064-8.
49. Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argenton C, Pacher N, Bruzzo F, Slama G, Reach G, Selam JL. Taq I polymorphism of the vitamin D receptor and risk of severe diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002; 45: 436-42
50. Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4803-8 [Epub ahead of print].
51. Awata T, Inoue K, Kurihara S, Ohkubo T, Watanabe M, Inukai K, Inoue I, Katayama S. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1635-9.
52. Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brenchley P. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 2004; 53 861-4.
53. Tavakkoly Bazzaz J, Pravica V, Boulton AJM, Hutchinson IV. Candidate gene analysis in diabetic retinopathy: eNOS gene. *Iranian J of Diabet & Lipid Disor*, 2004; 4(1):1-7. [Persian].
54. Tavakkoly Bazzaz J, Pravica V, Boulton AJM, Hutchinson IV. Genetics of diabetic nephropathy: study of TGF-β gene. *Iranian J of Diabet & Lipid Disor*, 2005; 4: 11-19. [Persian].
55. Tavakkoly Bazzaz J, Pravica V, Boulton AJM, Hutchinson IV. Genetics of diabetic neuropathy: study of VEGF gene. *Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders*, 2005; 5(2): 117-125. [Persian].
56. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 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: 977-86.
57. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-83.
58. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1997; 46: 1829-39.
59. Callahan D. Shaping biomedical research priorities: the case of the National Institutes of Health. *Health Care Anal* 1999; 7: 115-29.
60. Gonzalez-Block MA. Health policy and systems research agendas in developing countries. *Health Res Policy Syst* 2004; 2: 6.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-04-17]