

Association of rs2274907 polymorphism of omentin gene with type 2 diabetes in Iranian population

Arezo Nazari¹, Mahnaz Mohammadi², Masoumeh Nezhadali Lamfjani², Tahereh Naji³

¹ MSC, Department of Biotechnology, Faculty of Biotechnology, Medicine Branch, Azad University, Tehran, Iran

² Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences Islamshahr Branch, Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran

³ Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty Of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Diabetes is one of the most common chronic metabolic diseases in the world that is caused by decreased insulin secretion or insulin resistance and fat accumulation in visceral adipose tissue (IR). Omentin is a protein inferred from adipose tissue that is associated with the rate of diabetes. The aim of this study was to investigate the relationship between rs2274907 polymorphism of omentin-1 gene with diabetes.

Materials and methods: This case-control study was conducted on 70 patients with diabetes and 70 healthy individuals as control. FBS, TG, CHOL, HDL, and LDL were measured in the subjects and genotype determination was performed using PCR-RFLP.

Results: Age, body mass index, LDL, cholesterol, triglyceride, fasting high sugar and insulin resistance were significantly different between patients and healthy individuals ($p < 0.05$). No significant difference was observed in omentin level in diabetic compared to control patients ($p > 0.05$). Omentin levels in different genotypes rs2274907 were different in healthy subjects, but the difference was not significant. Omentin levels in different genotypes rs2274907 were different in healthy subjects ($p < 0.05$). Genotype regression analysis showed that genotypes in rs2274907 polymorphism were not related to diabetes ($p > 0.05$).

Conclusion: This study revealed that there was no significant relationship between rs2274907 genotype and type 2 diabetes.

Keywords: Type 2 diabetes, Adipokine, Omentin gene, Insulin resistance.

Cited as: Nazari A, Mohammadi M, Nezhadali Lamfjani M, Naji T. Association of rs2274907 polymorphism of omentin gene with type 2 diabetes in Iranian population. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(1): 44-52.

Correspondence to: Mahnaz Mohammadi

Tel: +98 9127669588

E-mail: mh_mohamadi@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-3376-2162

Received: 17 Jul 2021; **Accepted:** 19 Oct 2021

ارتباط پلی مورفیسم rs2274907 ژن امتنن با بیماری دیابت نوع ۲ در
جمعیت ایرانیآرزو نظری^۱، مهناز محمدی^۲، معصومه نژادعلی لقمجانی^۲، طاهره ناجی^۳

^۱ کارشناس ارشد، گروه بیوتکنولوژی، علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران
^۲ استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران
^۳ دانشیار، گروه زیست شناسی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: دیابت یکی از رایج‌ترین بیماری‌های مزمن متابولیک جهان است که به دنبال کاهش ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین (IR) و تجمع چربی در بافت چربی احشایی ایجاد می‌شود. امتنن پروتئین مترشحه از بافت چربی است که با میزان ابتلا به دیابت در ارتباط است. هدف از انجام این تحقیق بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs2274907 ژن امتنن-۱ با بیماری دیابت بود.
روش بررسی: این مطالعه موردی-شاهدی بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به دیابت و ۷۰ فرد سالم به عنوان شاهد انجام شد. میزان قند خون ناشتا، تری گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL در افراد با دستگاه اتوآنالیز و سطح امتنن و انسولین با روش الیزا اندازه گیری شد. تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش PCR-RFLP انجام گرفت.

یافته‌ها: سن، نمایه توده بدنی، LDL کلسترول، تری گلیسرید، قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین در افراد بیمار و سالم تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). تفاوت معنی‌داری در سطح امتنن در افراد دیابتی و کنترل مشاهده نشد ($P > 0.05$). سطح امتنن در ژنوتیپ‌های مختلف rs2274907 در افراد سالم متفاوت بود ($P < 0.05$). تحلیل رگرسیونی ژنوتیپ‌ها نشان داد که ژنوتیپ پلی مورفیسم rs2274907 با دیابت ارتباطی نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ rs2274907 و دیابت نوع دو وجود ندارد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، ادیپوکین، ژن امتنن، مقاومت به انسولین.

مقدمه

در علم پزشکی دو نوع اصلی دیابت شناخته شده است که شامل دیابت نوع ۱ و نوع ۲ است. با توجه به اعلام سازمان بهداشت جهانی (WHO) میزان گلوکز خون بصورت ناشتا در دیابت نوع ۱ و نوع ۲، ۱۲۶ mg/dl است و میزان آن دو ساعت پس از مصرف یک نوشیدنی حاوی ۵ gm گلوکز به mg/dl

۲۰۰ می‌رسد (۱،۲). طبق اعلام انجمن دیابت آمریکا (ADA) سطح قند خون در بدن انسان ۱۴۰ mg/dl - ۷۰ mg/dl است (۳). انسولین ترشح شده توسط سلول‌های بتای لوزالمعده سطح قند خون را حفظ می‌کند. پس از مصرف مواد غذایی گلوکز به جریان خون آزاد می‌شود. انسولین به سلول‌های بدن کمک می‌کند تا گلوکز را که بعدها برای عملکردهای مختلف بدن به انرژی تبدیل می‌شود، مصرف کنند. هنگامی که کاهش سطح انسولین یا کاهش میزان مقاومت به انسولین در بدن یا هر دو هم زمان به وجود می‌آید، منجر به ایجاد اختلال متابولیک در بدن می‌شود (۴،۵). هنگامی که بدن مقدار ناکافی انسولین تولید می‌کند یا انسولین تولید نمی‌کند، آنگاه

آدرس نویسنده مسئول: اسلامشهر، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، مهناز

محمدی (email: mh_mohamadi@yahoo.com om)

ORCID ID: 0000-0002-3376-2762

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۴/۲۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۷/۲۷

افزایش شیوع بیماری دیابت نوع ۲ شده است؛ در نتیجه دیابت نوع ۲ و چاقی دارای رابطه‌ای تنگاتنگ با یکدیگر هستند (۱۲،۱۳). ۸۰ درصد از افراد مبتلا به دیابت نوع دو چاق و یا دارای اضافه وزن هستند (۱۴).

در پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی A326T (rs2274907) در اگزون شماره ۴ از ژن امنترین ۱ در موقعیت ۱۰۹، آمینو اسید والین جایگزین اسپاراتات شده است که این مورد می‌تواند با دیابت نوع دوم و چاقی همراه باشد. جایگزینی Val به جای Asp در موقعیت ۱۰۹ از توالی پلی مورفیسم rs2274907 و سایر تغییرات توالی می‌تواند به یک جهش ایجاد کننده بیماری منجر شود (۱۵). پلی مورفیسم ژن‌های امنترین از جمله (rs2274907) Val 109 Asp از اهمیت بالایی در اضافه وزن، چاقی و دیابت نوع دوم برخوردار است (۱۶). تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که امنترین جذب گلوکز را در آدیپوسیت‌های انسان با افزایش حساسیت به انسولین افزایش می‌دهد (۱۵). علاوه بر این، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطح پلاسمای امنترین ۱ با BMI، دور کمر و IR همبستگی معکوس و با سطح آدیپونکتین و لیپوپروتین با چگالی بالا (HDL) ارتباط مثبت دارد (۱۵). مطالعات متعددی تغییر در سطح امنترین پلاسمای را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک در جمعیت‌های مختلف نشان داده‌اند. همچنین ارتباط برخی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی از جمله rs2274907 در ژن امنترین در ایجاد چاقی و افزایش ابتلا به دیابت نوع ۲ با پیشینه خانوادگی و بیماری سندرم متابولیک در برخی از جمعیت‌ها تأیید شده است (۱۵،۱۶). اگر چه مطالعات مختلفی در جمعیت‌های مختلف بر روی ارتباط آدیپوکین‌ها با اختلالات وابسته به چاقی مانند دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک و .. انجام شده است، اما نتایج مطالعات متناقض است (۱۰). بنابراین در این مطالعه سطح امنترین و ارتباط پلی مورفیسم (rs2274907) Val 109 Asp با سطح امنترین، قند ناشتا و نمایه توده بدنی در بیماران مبتلا به دیابت در یک جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

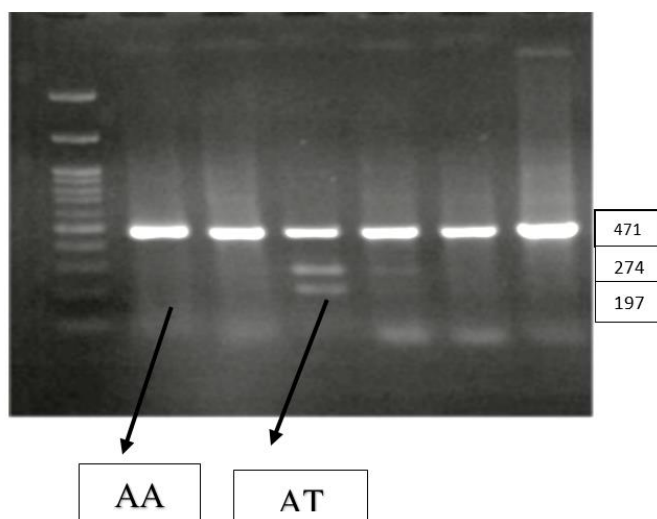
این پژوهش به صورت مورد-شاهدی بر روی ۷۰ نفر به عنوان یک گروه از افراد پیش دیابت (T2DM/IFG) و بیماران دیابتی با میزان گلوکز پلاسمایی ناشتا (FPG) بالاتر از ۱۰۰ mg/dl و یک گروه از افراد سالم با میزان گلوکز پلاسمایی ناشتا mg/dl

دیابت نوع یک رخ می‌دهد. در این حالت سیستم ایمنی بدن سلول‌های بتای لوزالمعده را به طور اتفاقی از بین می‌برد و در نتیجه قند خون افزایش می‌یابد. اگر بدن انسان قادر به استفاده از انسولین آزاد شده نباشد و یا پاسخ سلولی نسبت به انسولین کاهش یابد آنگاه دیابت نوع ۲ رخ می‌دهد. این را می‌توان با ورزش، تغییرات رژیم غذایی و داروها و یا تزریق انسولین کنترل کرد. افزایش غیر طبیعی قند خون باعث عوارض تهدید کننده زندگی، مانند بیماری مزمن کلیه، رتینوپاتی (آسیب شبکیه چشم)، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و سکتته مغزی، سیستم عصبی آسیب دیده، دیابت بارداری در زنان باردار (بالاتر از ۱۴۰ mg/dl)، اضطراب، مشکلات پا و قطع اندام تحتانی و دیگر عوارض شود (۱،۲). به استناد انجمن بین المللی دیابت (IDF) تعداد افراد مبتلا به دیابت در جهان از ۱۰۸ میلیون نفر در سال ۱۹۸۰ به ۴۲۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۴ افزایش یافته است و تخمین زده می‌شود که این تعداد تا سال ۲۰۴۰ به ۶۴۲ میلیون نفر افزایش یابد (۶).

بافت چربی یکی از بافت‌های درون ریز فعال است. بیش از ۱۰۰ فاکتور شناسایی شده که به وسیله بافت چربی تولید و ترشح می‌شود که از جمله آنها می‌توان از آدیپوکین‌ها را نام برد (۷). امنترین آدیپوکینی با وزن ۳۸-۴۰ کیلو دالتون است که به وسیله CDNA کد می‌شود و در بافت چربی امتال تولید و ترشح می‌شود. ژن امنترین بر روی کروموزوم شماره یک q22-q23 قرار دارد (۸). در ابتدا امنترین به عنوان لکتین محلول متصل شونده به گالکتوفورانوز اینتکتین شناسایی شد (۹). در سال‌های اخیر، بافت چربی احشایی و آدیپوکین‌ها توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. امنترین آدیپوکین جدیدی است که به عنوان نشانگر زیستی برای بیماری متابولیک پیشنهاد شده است. بر اساس مطالعات قبلی سطح امنترین سرم با عوامل خطر متابولیک ارتباط منفی دارد. همچنین ثابت شده است که امنترین ممکن است به عنوان یک عامل ضد التهابی و حساس کننده به انسولین نقش داشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی نیز نشان داد که امنترین به عنوان یک هورمون پلی پپتیدی جذب گلوکز تحریک شده با انسولین و همچنین فسفوریلاسیون Akt را در سلول‌های چربی افزایش می‌دهد. اختلال در تنظیم مسیر Akt منجر به افزایش فعالیت پیام رسانی می‌شود و می‌تواند منجر به T2DM شود (۱۰). سطوح در گردش امنترین در افراد سالم تقریباً ۳۲ تا ۱۲۶ mg/dl گزارش شده است اما در افراد مبتلا به چاقی این مقدار به ۰/۳۱ کاهش می‌یابد (۱۱). افزایش چاقی در جهان منجر به

جدول ۱. توالی پرایمر برای pcr

پلی مورفیسم rs2274907	Forward primer (5'→3')	Reverse primer (5'→3')	اندازه توالی (bp)	نقطه ذوب درجه سانتیگراد
	GAGCCTTTAGG CCATGTCTCT	CTCTCTTCTCT CCAGCCCAT	۲۱	۶۰



شکل ۱. نمونه الکتروفورز محصولات ناشی از هضم آنزیمی و تعیین ژنوتیپ چند شکلی پلی مورفیسم rs2274907 امتین ۱ ستون ۱: مارکر ۱۰۰ bp ستون ۲: ژنوتیپ AA ۴۷۱ bp ستون ۴: ژنوتیپ AT که به ترتیب باند های ۴۷۱، ۲۷۴ و ۱۹۷ bp را نشان دادند.

قند خون ناشتا، کلسترل تام، تری گلیسرید، C-LDL و C- HDL به وسیله کیت پارس آزمون و با روش الیزا توسط دستگاه Biotechnica مدل BT3500 انجام شد. جهت تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم rs2274907 در ژن امتین ۱ از تکنیک RFLP-PCR استفاده شد. برای این کار نیاز به دو پرایمر بود که توسط نرم افزارهای runner gene و الیگو طراحی شد و توالی آن در جدول ۱ آمده است. عملکرد اختصاصی آغازگرها با پایگاه Blast تأیید شد. برای تعیین پلی مورفیسم ابتدا به وسیله PCR یک توالی ۴۷۱ جفت بازی حامل پلی مورفیسم rs2274907 ژن امتین ۱ در دستگاه ترموسایکلر BioRad ساخت کشور آمریکا تکثیر شد. جهت انجام واکنش PCR، مخلوط واکنش با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل mix Master DNA میکرولیتر یک، Taq (polymerase)، dNTP، MgCl₂ ۱۰ میکرومولی، یک میکرولیتر از هر پرایمر با غلظت ۱۰ پیکومول بر میکرولیتر و آب مقطر تهیه شد. تمامی مواد مورد نیاز PCR از شرکت سیناژن تهیه شد. برنامه تنظیم شده برای ترموسایکلر برای عملکرد بهتر پرایمر در دو مرحله و بدین صورت بود: مرحله دناتوراسیون ابتدایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد، سپس ۱۰ سیکل برای هر سیکل، دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۶۵ درجه سانتی گراد به مدت ۴۵ ثانیه و گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت یک دقیقه، سپس، ۲۰ سیکل شامل دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت

۷۰ تا ۱۰۰ mg/dl از بین اشخاص مراجعه کننده به بیمارستان های پارس و بوعلی تهران انجام شد. قبل از انجام نمونه گیری، هدف از مطالعه برای شرکت کنندگان توضیح داده شد و پس از پر کردن رضایت نامه و پرسش نامه توسط آنها نمونه گیری انجام شد. ۱۰ ml خون وریدی بعد از یک شب (۱۲ تا ۱۴ ساعت) ناشتا بودن از هر دو گروه برای اندازه گیری میزان گلوکز پلاسمایی ناشتا جمع آوری شد. میزان ml ۵ از نمونه خون دریافتی برای استخراج DNA و ۵ ml هم در داخل لوله حاوی EDTA برای اندازه گیری سطح امتین ۱ و آنالیز بیوشیمیایی مورد استفاده قرار گرفت. استخراج DNA به وسیله روش salting out انجام شد (۱۵). برای بررسی کیفیت DNA از روش اسپکتوفوتومتری استفاده شد. پس از استخراج DNA ژنومی برای بررسی کیفیت و کمیت DNA و اطلاع از میزان غلظت و همچنین خالص بودن آن، جذب نمونه DNA که صد برابر رقیق شده بود و مقدار آن به ۱۰۰ نانو گرم بر میکرو لیتر رسید، با استفاده از اسپکتوفوتومتر در طول موج- های ۲۸۰-۲۶۰ نانومتر خوانده شد و سپس غلظت DNA و خلوص آن محاسبه شد. نسبت به دست آمده برای طول موج ۲۸۰/۲۶۰ در این آزمایش در محدوده ۱/۸ تا ۲ بود که نشان دهنده خلوص قابل قبول DNA بود. نمایه توده بدنی از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر اندازه گیری شد (۱۸). سطح هورمون های امتین و انسولین با استفاده از کیت الیزا شرکت مرکودیا تعیین شد. در این مطالعه اندازه گیری

یافته‌ها

در این پژوهش، ۷۰ نفر در گروه بیمار و ۷۰ نفر در گروه شاهد وارد مطالعه شدند. میانگین سنی افراد بیمار ۵۳/۴ و افراد سالم ۳۵/۴ سال بود. تعداد ۴۸ زن سالم (۶۸/۶ درصد)، ۲۲ مرد سالم (۳۱/۴ درصد)، ۳۷ زن بیمار (۵۲/۹ درصد) و ۳۳ مرد بیمار (۴۷/۱ درصد) در پژوهش وارد شدند که تفاوت دو گروه از نظر جنس معنی‌دار نبود ($P \geq 0.05$) (جدول ۲). نتیجه الکتروفورز محصولات PCR پلی مورفیسم rs2274907 با استفاده از تکنیک RFLP و توسط آنزیم x-mill در شکل ۱ نشان داده شده است. ژنوتیپ AA شامل یک باند با طول ۴۷۱ و ژنوتیپ AT که به ترتیب باندهای ۴۷۱، ۲۷۴ و ۱۹۷ bp را نشان دادند. ژنوتیپ TT با طول باندهای ۲۷۴ و ۱۹۷ جفت باز که در افراد بیمار دیده نشد (شکل ۱). در مقایسه بین افراد سالم و بیمار نمایه توده بدنی، کلسترول، LDL، تری گلیسرید، قند ناشتا و مقاومت به انسولین (HOMA) تفاوت معنی‌دارش دیده شد ($P < 0.05$) (جدول ۲). سطح امنترین در افراد سالم در ژنوتیپ‌های مختلف rs2274907 تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.05$) (جدول ۳). نتایج نشان داد که تفاوتی در سطح متغیرها در ژنوتایپ‌های rs2274907 در بیماران وجود ندارد ($P \geq 0.05$) (جدول ۳). جدول ۴ تحلیل رگرسیونی ژنوتایپ‌ها را نشان می‌دهد. جدول ۵ توزیع فراوانی مقاومت به انسولین در افراد دیابتی و سالم را نشان می‌دهد. در این مطالعه ارتباط امنترین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن سنجی با استفاده از آزمون اسپیرمن بررسی شد که ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد.

۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، گسترش در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در پایان ۲۰ سیکل گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. محصول PCR توسط الکتروفورز بر روی ژل آگارز تایید شد. تعیین ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم rs2274907 ژن آدیپونکتین با استفاده از تکنیک RFLP و آنزیم محدود کننده x-mill انجام شد. جایگاه برش برای آنزیم محدود کننده x-mill بدین ترتیب است: '3'... G↓ACC ...5' و '5'... CTC↑T...3'... CTC↑... جهت تعیین ژنوتیپ مخلوط واکنش شامل ۲ میکرولیتر محصول PCR، ۱۸ میکرولیتر آب مقطر، ۲ میکرولیتر بافر Tango و ۱ میکرولیتر آنزیم x-mill تهیه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ ساعت هضم شد. با تکنیک الکتروفورز، قطعات حاصل از هضم آنزیمی تفکیک شد و مورد بررسی قرار گرفت. متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی و خصوصیات دموگرافیک در افراد سالم و بیمار از آزمون‌های t مستقل و من-ویتنی و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. با استفاده از رگرسیون لجستیک ارتباط بین خطر ابتلا به بیماری و هر یک از ژنوتیپ‌ها مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه بین ژنوتیپ‌ها در بیماران به تفکیک زن و مرد و نیز سالم یا بیمار بودن با استفاده از روش‌های ذکر شده انجام شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS استفاده شد. کد اخلاق این پژوهش IR.IAU.PS.REC.1397.239 است.

جدول ۲. توزیع متغیرهای دموگرافیک و پروفایل‌های قند و لیپید و هورمون‌های انسولین و امنترین در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر کمی	دیابت (n = ۷۰)	سالم (n = ۷۰)	P-value
سن (سال)	۵۳/۴ ± ۱۳/۲	۳۵/۴ ± ۸/۷	< ۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (kg/m ²)	۲۸/۱ ± ۶/۲	۲۴/۲ ± ۳/۸	< ۰/۰۰۱
HDL	۵۳/۱ ± ۳۷/۵	۵۱/۶ ± ۱۸/۹	۰/۸۱۰
LDL	۱۱۱/۱ ± ۳۸/۷	۹۳/۴ ± ۲۳/۱	۰/۰۱۰
کلسترول	۱۸۸/۳ ± ۴۹/۳	۱۶۳/۱ ± ۳۳/۲	۰/۰۰۳
تری گلیسرید	۱۴۰ (۹۷/۵ - ۲۰/۳)	۹۱ (۶۴/۷ - ۱۳/۷)	< ۰/۰۰۱
قند ناشتا	۱۶۶/۴ ± ۶۱/۵	۹۰/۹ ± ۸۰	< ۰/۰۰۱
امنترین	۴۵/۵ ± ۱۶/۸	۲۶	۰/۱۳۸
انسولین	۹/۵ (۱۵/۳ - ۶/۱)	۹/۳ (۱۳/۶ - ۵/۵)	۰/۳۸۷
HOMA	۳/۳ (۵/۸ - ۲/۴)	۲/۲ (۳/۱ - ۱/۲)	< ۰/۰۰۱
جنس			۰/۰۵۷
	زن	۳۷ (۵۲/۹)	۴۸ (۶۸/۶)
	مرد	۳۳ (۴۷/۱)	۲۲ (۳۱/۴)

جدول ۳. توزیع فراوانی افراد مورد بررسی در هر ژنوتیپ rs2274907 برای افراد بیمار و سالم

متغیر کمی	سالم			دیابت		
	AA	TT	AT	بیمار P-	AA	AT
سن	۳۵/۸ ± ۸/۷	۳۱/۷ ± ۶	۳۴/۵ ± ۸/۷	۰/۷۱۳	۵۳ ± ۱۳/۶	۵۳/۵ ± ۱۳/۶
نمایه توده بدنی	۳/۸ ± ۲۴/۲	۲۳/۴ ± ۱/۴	۲۴/۵ ± ۳/۹	۰/۸۶۱	۲۸/۱ ± ۶/۷	۲۷/۹ ± ۶/۱
HDL	۵۰/۸ ± ۲۰/۳	۵۲/۷ ± ۵/۱	۵۶/۵ ± ۱۴	۰/۷۹۴	۵۲/۵ ± ۳۸	۵۳/۵ ± ۳۸/۲
LDL	۹۳/۹ ± ۲۴	۹۶/۷ ± ۶/۸	۸۸/۵ ± ۲۴/۳	۰/۸۴۵	۳۸/۵ ± ۱۱۴/۴	۱۱۲ ± ۳۸/۵
کلسترول	۹۶/۹ ± ۳۴/۴	۱۸۱/۵ ± ۳۵	۱۷۲/۳ ± ۱۹/۸	۰/۳۶۵	۱۹۰/۱ ± ۴۹/۹	۴۹/۲ ± ۱۸۹/۷
تری گلیسرید	۹۱/۵ (- ۱۴۶/۲ - ۶۷/۲)	۱۰۵ (۶۵/۷ - ۱۴۴/۲)	۶۸ (۴۹ - ۱۰۵/۵)	۰/۲۹۷	۹۸/۷ (۱۴۰ - ۲۹۱/۷)	۹۴ (- ۱۷۵/۵ - ۱۱۸/۵)
قندناشتا	۹۲/۲ ± ۸/۱	۹۰/۸ ± ۷/۵	۸۹ ± ۸/۵	۰/۷۰۴	۱۶۷/۹ ± ۶۱/۲	۱۶۶/۴ ± ۶۲
آمنتین	۵۳/۴ ± ۵/۹	۲۶/۱ ± ۱۸/۳	۵۱/۹ ± ۱۹	۰/۰۳۲	۴۳/۶ ± ۱۶/۴	۴۵ ± ۱۶/۹
انسولین	۹/۲ (۱۲/۷ - ۵/۴)	۱۲ (۲۹/۷ - ۲/۶)	۱۱/۱ (۱۶ - ۵/۱)	۰/۳۸۳	۱۰ (۱۵/۴ - ۶)	۶/۹ (۱۰/۸ - ۰/۶)
HOMA	۲/۱ (۳ - ۱/۲)	۲/۵ (۶/۹ - ۳/۱)	۲/۳ (۴/۳ - ۱/۱۱)	۰/۶۴۲	۳/۴ (۶/۴ - ۲/۶)	۲/۶ (۳/۸ - ۱/۲)
جنسیت				۰/۶۶۶		
زن	۳۷ (۶۸/۵)	۵ (۸۳/۳)	۶ (۶۰)		۲۸ (۵۰)	۹ (۶۴/۳)
مرد	۱۷ (۳۱/۵)	۱ (۱۶/۷)	۴ (۴۰)		۲۸ (۵۰)	۵ (۳۵/۷)

جدول ۴. تحلیل رگرسیونی ژنوتایپها

ژنوتیپ rs2274907	بیمار	سالم	P-value	OR (95%CI)
AA	۵۶ (۸۰)	۵۴ (۷۷/۱)	۰/۶۸۱	۱/۱۸ (۰/۵۳ - ۲/۶۶)
TT	۰ (۰)	۶ (۸/۶)	-	-
AT	۱۴ (۲۰)	۱۱ (۱۴/۳)	۰/۳۷۲	۱/۵ (۰/۶۲ - ۳/۶۵)
AA+ AT	۷۰ (۱۰۰)	۶۴ (۹۰)	-	-
TT+AT	۱۴ (۲۰)	۱۶ (۲۲/۹)	۰/۶۸۱	۰/۸۴ (۰/۳۸ - ۱/۸۹)
T	۱۲۶ (۹۰)	۱۲۷ (۸۴/۷)	۰/۱۷۷	۱/۶۳ (۰/۸۰ - ۳/۳۱)

مقایسه رگرسیونی تفاوت معنی داری را بین ژنوتیپها مختلف rs2274907 نشان نداد ($P \geq 0.05$)

جدول ۵. توزیع فراوانی مقاومت به انسولین در افراد دیابتی و سالم

HOMA	توزیع فراوانی ژنوتایپها در گروه بندی HOMA				P-value	سالم	دیابت
	AT	TT	AA	P-value			
HOMA < 2.6	۱۴ (۲۱/۲)	۳ (۴/۵)	۴۹ (۷۴/۲)	< ۰/۰۰۱	۴۵ (۶۴/۳)	۲۱ (۳۰/۴)	
HOMA ≥ 2.6	۱۰ (۱۳/۷)	۳ (۴/۱)	۶۰ (۸۲/۲)	< ۰/۰۰۱	۲۵ (۳۵/۷)	۴۸ (۶۹/۶)	

بحث

پژوهش حاضر ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم rs2274907 آمنتین و دیابت مشاهده نشد. نتایج بررسی که به وسیله Khoshi و همکارانش انجام شد، ارتباط بین rs2274907 با دیابت و اضافه وزن دیده شد (۱۵). در این مطالعه پیش رو مشاهده شد که شناس ابلا به دیابت نوع دو در بین افراد دارای ژنوتیپ AA بیشتر است، اما این ارتباط به لحاظ آماری معنی دار نبود. Mrozikiewicz-Rakowska و همکارانش گزارش دادند rs2274907 ژن آمنتین با افزایش شیوع پای دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت قندی مرتبط است، با این حال آنها تفاوت معنی داری در توزیع آلل A بین

پژوهش پیش رو به بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs2274907 آمنتین ۱ با سطح آمنتین، متغیرهای بیوشیمیایی و نمایه توده بدنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می پردازد. چاقی مرکزی و تجمع بافت چربی احشایی به عنوان عوامل خطر ساز برای افزایش IR و T2D شناخته شده اند (۲۱). دیابت قندی و IR تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و همچنین اضافه وزن یا چاقی اکتسابی قرار می گیرند. در نتیجه پیدا کردن پلی مورفیسم های ژنی مربوط به بافت های چربی به ویژه در افرادی که سابقه خانوادگی دیابت دارند، مهم است (۱۵). با توجه به نتایج

افراد دیابتی با پای دیابتی و بدون پای دیابتی مشاهده نکردند (۲۲).

در پژوهش پیش رو، بین سن، نمایه توده بدنی، LDL، کلسترول، قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین در افراد بیمار و سالم تفاوت معنی‌دار دیده شد. در تحقیقی که به وسیله Khoshi و همکارانش انجام شد نیز تفاوت معنی‌داری در میزان FBS، TG و مقاومت به انسولین بین افراد بیمار و کنترل دیده شد (۱۵). تحقیقات ما ارتباط معنی‌داری بین سطح امننتین ۱ و میزان گلوکز نشان نداد. در مطالعه‌ای که توسط Nehal Hamdy Elsaid انجام شد، همبستگی منفی بین امننتین ۱ و گلوکز ناشتا نشان داده شد (۲۱). نتایج ما نشان داد که مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌داری با بیماری دیابت دارد. Qiang Zhang و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۴ این یافته را تایید کردند و مشخص شد که مقاومت به انسولین با دیابت، کاهش امننتین و چاقی در ارتباط است (۲۳). طبق مطالعه انجام شده میزان امننتین سرم در ژنوتیپ‌های مختلف افراد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان داد، ولی در افراد دیابتی تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در مطالعه انجام شده به وسیله Rebiya Nuli و همکارانش نیز تفاوت معنی‌داری در میزان امننتین سرم در ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs2274907 در بیماران مشاهده نشد (۲۴).

مطالعات متعددی در بررسی رابطه پلی‌مورفیسم rs2274907 ژن امننتین با سطح امننتین نشان داده‌اند که بیماری‌های مختلف، مانند آرتریت روماتوئید (۲۵)، دیابت (۲۶)، پسوریازیس (۲۷)، بیماری عروق کرون (۲۸) و پوکی استخوان (۲۹) با میزان گردش امننتین در خون مرتبط هستند. امننتین موجود در خون ممکن است جذب گلوکز توسط انسولین را در سلول‌های آدیپوسیت انسانی که از طریق سیگنالینگ Akt انجام می‌شود را افزایش دهد (۳۰، ۳۱).

de Souza Batista و همکارانش پیشنهاد کردند که سطح پلاسمایی امننتین-۱ با BMI، دور کمر، سطح لپتین و HOMA-IR همبستگی معکوس دارد. با این حال، ارتباط مثبتی با سطح آدیپونکتین و HDL داشت. همچنین، آنها از سطح تنظیم پایین هر دو ژن امننتین ۱ و امننتین ۲ در افراد چاق خبر دادند. اما در مطالعه حاضر تغییرات سطح امننتین تابع تغییرات بدنی از جمله کاهش وزن، توده چربی و BMI نیست و در طی مطالعه انجام شده، میزان مقاومت به انسولین در افراد دیابتی و افراد سالم تفاوت معنی‌داری داشت و اما ژنوتیپ rs2274907 با مقاومت به انسولین ارتباطی نداشت. Qiang Zhang و همکارانش نیز این یافته را تایید کردند و

مشخص شد که مقاومت به انسولین با دیابت، کاهش امننتین و چاقی در ارتباط است (۲۳). مقاومت به انسولین مکانیسمی جبرانی است که در ابتدا برای حفظ سطح گلوکز در محدوده طبیعی به وجود می‌آید، جایی که واکنش به اثرات انسولین در سطح ماهیچه‌ها و چربی افزایش می‌یابد که منجر به عدم تحمل گلوکز می‌شود. بنابراین مقاومت به انسولین در افزایش و پیشرفت دیابت نوع دو نقش دارد (۳۲).

برخی از مطالعات ارتباط معکوس بین سطح پلازما Omentin-1 و چاقی و IR را آشکار کرده‌اند. همچنین برخی تحقیقات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم ژن Omentin Val 109 Asp با چاقی و دیابت قندی همبستگی دارد (۲۷). به نظر می‌رسد که جایگزینی Asp توسط Val در موقعیت ۱۰۹ از Omentin-1 ممکن است فعالیت و یا طول عمر گردش Omentin-1 را کاهش دهد. بنابراین، با توجه به اثر مثبت امننتین بر جذب گلوکز توسط گیرنده‌های انسولین، پلی‌مورفیسم ژن Val 109 Asp ممکن است به طور معکوس با پلازما امننتین و سطح انسولین مرتبط باشد (۱۷، ۱۵).

در مطالعه حاضر تفاوتی در سطح امننتین بین افراد سالم و افراد مبتلا به دیابت مشاهده نشد، در حالی که در تحقیقات Korany و همکارانش سطح سرمی Omentin-1 در گروه‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به میزان قابل توجهی کاهش یافت و در بیماران دیابتی مبتلا به رتینوپاتی در مقایسه با بیماران دیابتی بدون رتینوپاتی، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. Tan و همکارانش گزارش کردند سطوح Omentin-1 در افراد مبتلا به اختلال تحمل کلوگز کاهش می‌یابد. آنها گزارش کردند پروتئین Omentin-1 با فعال کردن پروتئین کیناز B، انتقال سیگنال انسولین را افزایش می‌دهد و انتقال گلوکز با واسطه انسولین را در چربی‌ها افزایش می‌دهد (۳۳).

برخی مطالعات ارتباط پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2274907 ژن امننتین در آگزون ۴ را با صفات مربوط به بیماری‌های قلبی متابولیک نشان داده‌اند. مطالعه‌ای در جمعیت جنوب آسیا که روی ۳۵۰ نفر انجام شد، ارتباط معنی‌داری بین rs2274907 و بیماری عروق کرونر را نشان داد. اما در چند مطالعه کوچک ارتباط معنی‌داری بین SNP و بیماری‌های قلبی مشاهده نشد (۳۴). مطالعه‌ای بر روی ۱۶۸ ایرانی ارتباط این پلی‌مورفیسم را با BMI نشان داده است (۳۵) علاوه بر این ارتباط این پلی‌مورفیسم در جمعیت پاکستان و ترک هم مشاهده شده است. مطالعاتی بر روی ۳۹۰ نفر از جمعیت قفقازی و ۵۰۰ نفر از جمعیت هندی مبتلا به دیابت نوع ۲ شواهدی مبنی بر ارتباط SNP با T2D را

سابقه مصرف دارو برای درمان دیابت نداشتند؛ بنابراین عدم سابقه مصرف دارو از دیگر محدودیت های مطالعه بود. در مقایسه میزان مقاومت به انسولین در افراد دیابتی و سالم تفاوت معنی داری دیده شد. تفاوت معنی داری در سطح آمپتین در افراد دیابتی و کنترل مشاهده نشد. ارتباطی بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2274907 ژن آمپتین با بیماری دیابت و مقاومت به انسولین مشاهده نشد. با توجه به نتایج در جمعیت ما ارتباطی بین آمپتین و پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2274907 با دیابت و مقاومت به انسولین یافت نشد لذا این پروتئین و پلی مورفیسم rs2274907 نمی تواند به عنوان مارکری برای دیابت و مقاومت به انسولین استفاده شود، البته با توجه به تعداد کم نمونه و کاهش قدرت آماری، بهتر است مطالعات در حجم بزرگتری انجام شود.

نشان نداد (۳۶). این اختلافات به احتمال زیاد به دلیل وجود تنوع ژنتیکی در بین اقوام مختلف و تعداد افراد مورد مطالعه است (۳۴). افزایش اطلاعات ژنومی، لیپیدومی و متابولومیک موجب افزایش درک ما از بیماری و ارائه درمان های روشن و بهتر خواهد شد (۳۷). نشانگرهای زیستی می توانند در شناسایی افراد در معرض خطر بیشتر، کمک کنند و اطلاعات و دانش جدیدی را برای روش های درمانی فراهم کنند (۳۸). به نظر می رسد یکی از مواردی که در مطالعه حاضر اهمیت دارد و باعث محدودیت در پژوهش شد جمعیت نسبتا کوچک مورد بررسی بود. بهتر است فراوانی پلی مورفیسم ژنتیکی با بررسی بیشتر در جمعیت به نسبت بزرگتری انجام شود. علاوه بر این با توجه به اثرات داروهای دیابت بر سطح آدیپوکین ها و متغیرهای قند و لیپید افرادی در این طرح وارد شدند که

REFERENCES

- Sacks B, Arnold M, Bakris G L, Bruns D E, Horvath A R, Guidelines and Recommendations for Laboratory-Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes-Mellitus. *J Clin Chem* 2012;34:61-99.
- Ragnar Hanas, Type 1 Diabetes in Children Adolescents and Young Adults: How to Become an Expert on Your Own Diabetes. *Class Health* 2010; 6:595-7.
- Charles Rajesh Kumar.J, Mary Arunsi.B, Jenova R, M.A.Majid, VLSI design of intelligent, Self- monitored and managed, Strip-free, Non- invasive device for Diabetes meiiitus Patients to improve Glycemic controle using IOT. *Procedia Comp Sci* 2019; 163:117-124.
- Wilkins E, Atanasov P, Glucose monitoring: state of the art and future possibilities. *J Med Eng Phy* 1996; 18: 273-288.
- Yörük Ü, Yaykasli KO, Özhan H, Memisogullari R, Karabacak A, Bulur S, et al. Association of omentin Val109Asp polymorphism with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 511-514.
- Silva TBC, Almeida PHRF, Araújo VE, Acurcio FA, Guerra Júnior AA, Godman B, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018;9:241-254.
- Rezaie F, Nezhadali M, Hedayati M; Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a nonalcoholic fatty liver disease in an Iranian population. *Feyz* 2018; 22: 379-86. [In Persian]
- Yan Z, Bo Z, Caixia H. Omentin-A, Novel Adipokine in Respiratory Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 73.
- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 21:57-74.
- As Habi A, Sadeghi M, Arab A, Hajianfar H. The association between omentin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 1277-1286.
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56:1655-61.
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 2014;383:1068-83.
- Diaz JJ, Ig Lewis's P. The role of novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300.
- Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci* 2018;14:1483-1496.
- Khoshi A, Bajestani MK, Shakeri H, Goodarzi G, Azizi F. Association of Omentin rs2274907 and FTO rs9939609 gene polymorphisms with insulin resistance in Iranian individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 2019;18:142.
- Suliga E., Koziel D., Cieśla E., Rębak D, Wawszczak M, Adamus-Białek W, et al. Omentin rs2274907 gene polymorphism and the risk of metabolic syndrome: a preliminary report. *Med Stud/Studia Medyczne* 2018; 4: 267-275.

17. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1253-61.
18. Ghatak S, Muthukumaran RB, Nachimuthu SK. A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis. *J Biomol Tech* 2013;24:224-31.
19. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
20. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, Kaznowska-Bystryk I, Solski J. Omentin-a new adipokine with many roles to play. *Curr Issues Pharm Med Sci* 2015; 28:176-80.
21. Elsaid NH, Sadik NA, Ahmed NR, Fayez SE, Mohammed NAE. Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control, insulin resistance and metabolic parameters. *J Clin Transl Endocrinol* 2018;13:14-19.
22. Mrozikiewicz-Rakowska B, Sobczyk-Kopciol A, Szymański K, Nehring P, Szatkowski P, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Role of the rs2274907 allelic variant of the ITLN1 gene in patients with diabetic foot. *Pol Arch Intern Med* 2017;127:319-327.
23. Zhang Q, Zhu L, Zheng M, Fan C, Li Y, Zhang D, et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014;75:171-5.
24. Rebiya Nuli, Jiaoyu Shan, Bing Zhang, Rui Li, Yaqun Guan. Correlation study on gut microbiota and omentin-1 gene polymorphism in Uyghur newly diagnosed type 2 diabetes. *Research Square* 2020; 10:21203.
25. Yaykasli KO, Yaykasli E, Ataoglu S, Ozsahin M, Memisogullari R, Celebi E, et al. The frequency of omentin Val109Asp polymorphism and the serum level of omentin in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Medica Mediterranea* 2013;29:521-6.
26. Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 3:1475-2840-6-3.
27. Turan H, Yaykasli KO, Soguktas H, Yaykasli E, Aliagaoglu C, Erdem T, et al. Omentin serum levels and omentin gene Val109Asp polymorphism in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2014;53:601-5.
28. Yörük U, Yaykaşli KO, Özhan H, Memişoğullari R, Karabacak A, Bulur S, et al. Association of omentin Val109Asp polymorphism with coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:511-4.
29. Boron D, Czerny B, Bartkowiak-Wieczorek J, Sieron D, Wolski H. Omentin polymorphism and its relations to bone mineral density in women. *Arch Med Res* 2015; 46:173-80.
30. Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:873-8.
31. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20:143-8.
32. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19:1138-41.
33. Abdelraouf Korany M, Sonbol A, Mohamed Elgouhary S. Omentin-1 and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Alexandria J Med* 2018; 54:323-326.
34. Vimalaswaran KS, Bodhini D, Jiang J, Ramya K, Mohan D, Shanthi Rani CS, et al. Circulating adiponectin mediates the association between omentin gene polymorphism and cardiometabolic health in Asian Indians. *PLoS One* 2021;16:e0238555.
35. Kohan L, Safarpur M, Abdollahi H. Omentin-1 rs2274907 and resistin rs1862513 polymorphisms influence genetic susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Mol Biol Res Commun* 2016; 5:11-7.
36. Rathwa N, Patel R, Pramanik Palit S, Jadeja SD, Narwaria M, Ramachandran AV, et al. Circulatory Omentin-1 levels but not genetic variants influence the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Cytokine* 2019; 119:144-51.
37. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15080.
38. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-79.