Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Association study of the rs12255372 and rs290487 polymorphisms in the *TCF7L2* gene with type 2 diabetes in Arab ethnic of Khuzestan province

Iman Mousavi Nasab[1]*, Ali Mohammad Forough mand[1], Mehdi Poormehdi Brogeni[2], Peyman Paiami[3]

[1] Department of Genetics, School of Science, Ahvaz Chamran University, Ahvaz, Iran.
[2] Department of Health Food, School of Veterinary Medicine, Ahvaz, Iran.
[3] Department of Gastroenterology-Endocrinology, School of Medicine, Ahvaz University, Ahvaz, Iran.
*Corresponding author; E-mail: Im.musavi75@ymail.com

Received: 2 August 2016 Accepted: 18 December 2016 First Published online: 22 September 2018
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 October-November; 40(4):73-79

Abstract

Background: *TCF7L2* gene encodes a transcription factor that plays an important role in the Wnt signaling pathway. In this pathway TCF7L2 protein induces transcription of genes involved in glucose homeostasis, such as intestinal proglucagon. The aim of present study was to investigate the association of rs12255372, and rs290487 polymorphisms of *TCF7L2* with T2DM in Arab ethnic of Khuzestan province in Iran.

Methods: 100 patients with T2D and 97 normoglycemic subjects were included in this study. The PCR-RFLP and TETRA ARMS- PCR technique, subsequently validated by direct sequencing, was used for genotyping.

Results: A significant difference in TT genotype was observed between two groups patient and control (OR=4.12, 95%CI=1.55-10.55, P=0.005). Also T allele frequencies of rs12255372 was different in the groups (0R=1.69, 95%CI=1.12-2.53, p=0.02). No allelic or genotypic association with T2D was detected for rs290487.

Conclusion: Our finding suggest that TT genotypes rs12255372 confers an increased risk of developing T2D. The rs290487 is unlikely an influential variant with type 2 diabetes in this population.

Keywords: Type 2 Diabetes, *TCF7L2*, Polymorphisms, Arab

How to cite this article: Mousavi Nasab I, Forough Mand A M, Poormehdi Brogeni M, Paiami P. [Association study of the rs12255372 and rs290487 polymorphisms in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes in Arab ethnic of Khuzestan province]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 October-November;40(4):73-79. Persian.

© 2018 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

مطالعه همراهی پلی‌مورفیسم‌های rs12255372 و rs290487 از ژن *TCF7L2* با بیماری دیابت نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان

ایمان موسوی نسب[۱*]، علی محمد فروغمند[۱]، مهدی پورمهدی[۲]، سید پیمان پیامی[۳]

[۱]گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲]گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۳]گروه گوارش-غدد ، دانشکده پزشکی، دانشگاه جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
[*]نویسنده مسئول؛ ایمیل: Im.musavi75@ymail.com

دریافت: ۱۳۹۵/۵/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۲۸ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۶/۳۱
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷ مهر و آبان؛ ۴۰(۴):۷۳-۷۹

چکیده

زمینه: ژن *TCF7L2* کد کننده فاکتور رونویسی است که در مسیر سیگنالینگ Wnt نقش مهمی را بازی می‌کند. در این مسیر پروتئین TCF7L2 القا کننده رونویسی برخی ژن‌های موثر در هموستازی گلوکز، چون پروگلوکاگون روده‌ای می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی همراهی دو پلی‌مورفیسم rs12255372(G/T) و rs290487(C/T) از ژن *TCF7L2* با بیماری دیابت ملیتوس نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان است.

روش‌کار: در این مطالعه، ۱۰۰ نفر فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ به عنوان گروه مورد و ۹۷ نفر فرد غیر مبتلا به بیماری دیابت نوع ۲ به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. هر دو گروه قومیت عرب داشته و ساکن استان خوزستان بودند. جهت تعیین ژنوتیپ افراد در موقعیت پلی‌مورفیسم‌های مورد نظر، دو روش PCR-RFLP وTETRA ARMS- PCR بکار برده شد.

یافته‌ها: در مقایسه فراوانی ژنوتیپTT در دو گروه بیمار و سالم، نتایج همراهی معناداری بین پلی‌مورفیسم rs12255372 و بیماری دیابت نوع ۲ نشان دادند (P=۰/۰۰۵، OR=۴/۱۲، %۹۵CI=۱/۵۵-۱۰/۵۵). فراوانی الل T نیز در بین دو گروه به‌طور معناداری تفاوت داشت (P=۰/۰۲، OR=۱/۶۹، %۹۵CI=۱/۱۲-۲/۵۳). در موقعیت پلی‌مورفیسم rs290487 هیچ‌گونه تفاوت ژنوتیپی و اللی بین افراد بیمار و شاهد مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: فراوانی ژنوتیپ TT و همچنین اللT از پلی‌مورفیسم rs12255372 در بین دو گروه نشان می‌دهد که وجود دو الل T از این پلی‌مورفیسم، افزایش خطر برای ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ را در جمعیت عرب خوزستان ممکن است به‌دنبال داشته باشد. به نظر می‌رسد که پلی‌مورفیسم rs290487 هیچ‌گونه ارتباطی با این بیماری در جمعیت مورد مطالعه نداشته باشد.

کلید واژه‌ها: دیابت ملیتوس نوع ۲، پلی مورفیسم، ژن *TCF7L2*، قوم عرب

نحوه استناد به این مقاله: موسوی نسب ا، فروغمند ع م، پورمهدی م، پیامی س پ. مطالعه همراهی پلی‌مورفیسم‌های rs12255372 و rs290487 از ژن TCF7L2 با بیماری دیابت نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۴):۷۳-۷۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

دیابت ملیتوس یکی از چالش برانگیزترین مشکلات سلامتی قرن بیست و یکم است که شیوع آن به صورت هشدار دهنده‌ای در حال افزایش است. شیوع جهانی دیابت ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ برآورد گردید و پیش‌بینی می‌گردد که این عدد به ۵۵۲ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ برسد. افزایش سریع شیوع دیابت از یک طرف و آسیب‌های مخرب دراز مدت آن از قبیل بیماری‌های قلبی عروقی و سکته‌های مغزی در قالب عوارض ماکروواسکولار و همچنین آسیب‌های کلیوی، چشمی و عصبی به خصوص پای دیابتی در قالب عوارض میکروواسکولار از طرفی دیگر این بیماری را به یکی از مشکلات عمده سلامت و اقتصاد جوامع تبدیل نموده است (۱،۲). دیابت ملیتوس نوع ۲ شایع‌ترین نوع دیابت بوده و ۹۵٪-۹۰ موارد را شامل می‌شود (۳). این بیماری به عنوان یک بیماری ناهمگن با کاهش حساسیت به انسولین (عدم پاسخ سلول-ها نسبت به انسولین) و نقص ترشح انسولین مشخص می‌شود و در نتیجه‌ی برهم‌کنش فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است (۴). اگر چه دیابت نوع ۲ دارای یک اساس ژنتیکی است و تا به‌حال بیش از ۶۰ لوکوس مرتبط با آن در جمعیت‌های آسیا، اروپا، آفریقا و اسپانیا از طریق مطالعات همراهی کل ژنومی شناخته شده اما اکثر ژن‌های کاندید، همراهی نسبتا کمی با این بیماری نشان داده‌اند، بطوری که در تکرار مطالعات صورت گرفته در جمعیت‌های مختلف تطابقی دیده نمی‌شود (۵،۶). با این حال ارتباط پلی‌مورفیسم برخی لوکوس‌ها با بروز دیابت نوع۲ ثابت گردیده است. Grant و همکاران در سال ۲۰۰۶ برای اولین بار همراهی میکروستلایت DG458S10 واقع در اینترون ۳ ژن *TCF7L2* و دیگر واریانت‌های این ژن را در جمعیت‌های ایسلند، دانمارک و آمریکا با دیابت ملیتوس نوع۲ نشان دادند (۷). Lyssenko و همکاران نشان دادند که تغییر در بیان و عملکرد صحیح ژن *TCF7L2* مانع عملکرد صحیح سلول‌های جزایر پانکراس می‌شود که دلیل آن به احتمال زیاد عدم تنظیم صحیح در بیان ژن مربوط به پروگلوکاگون است که کاهش ترشح انسولین و افزایش خطر دیابت را به دنبال دارد (۸). ژن پروگلوکاگون علاوه بر سلول‌های آلفا پانکراس، در سلول‌های L روده، نیز بیان می‌شود. محصول اولیه، پروگلوکاگون بوده که به شکلی متفاوت با شکست در سلول‌های آلفا، در سلول‌های روده از انتهای c شکسته شده و تولید پپتید شبه گلوکاگون (GLP-1) می‌کند (۹). یافته‌ها حاکی از این است که بازیگر اصلی در هموستازی گلوکز، هورمون GLP-1 بوده و دارای اثرات فیزیولوژیکی پانکراسی و خارج پانکراسی می‌باشد (۱۰). تا به حال مطالعات جمعیتی زیادی ارتباط همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن *TCF7L2* را با بیماری دیابت نوع۲ در جوامع مختلفی مورد بررسی قرار داده و نتایج متفاوتی را نشان دادند (۱۱). این مطالعه برای نخستین بار به بررسی همراهی پلی‌مورفیسم‌های rs12255372 و rs290487 ژن *TCF7L2* با دیابت نوع۲ در قوم عرب استان خوزستان می‌پردازد.

روش کار

در این مطالعه مورد شاهدی مجموعا ۱۹۷ نفر از افراد سالم و بیمار شرکت داشتند.۱۰۰ فرد بیمار از میان مراجعین به کلینیک فوق تخصصی دیابت و بیمارستان گلستان اهواز انتخاب شدند. این گزینش با نظر متخصصین امر در این بخش‌ها صورت گرفت. در ضمن پرسشنامه‌هایی تهیه و طراحی شدند که در این پرسشنامه‌ها سؤال‌هایی در مورد سن، قومیت، سابقه ابتلا در خویشاوندان درجه یک، میزان قند خون ناشتا، میزان تری گلیسرید و کلسترول آورده شده است. ۹۷ فرد سالم از بین مراجعین به بیمارستان ولیعصر خرمشهر و بیمارستان گلستان اهواز انتخاب شدند. در مورد این گروه که همگی، هیچ‌گونه سابقه ابتلا به بیماری دیابت نوع۲ در خود و خویشاوندان درجه یک خود نداشتند نیز، پرسشنامه‌هایی مشابه گروه بیمار تهیه شد. ضمنا تمامی افراد هر دو گروه بیمار و کنترل، دارای قومیت عرب و ساکن استان خوزستان بودند. از افراد بیمار و سالم حدودا ۵-۳ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری و در فریزر با دما°۳۰- سانتیگراد ذخیره گردید. استخراج DNA نمونه‌ها به روش نمک اشباع (Salting out) انجام گرفت. پس از تخلیص DNA، کیفیت ژنوم استخراجی توسط اسپکتروفتومتر و الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد بررسی شد. جهت تعیین ژنوتایپ نمونه‌ها در موقعیت پلی‌مورفیسم rs12255372(G/T)، از روش PCR-RFLP استفاده گردید. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای PCR به ترتیب زیر بودند:

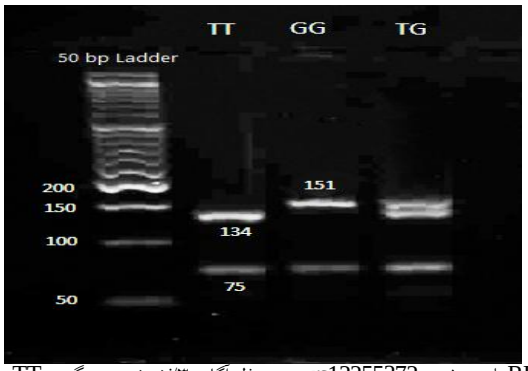
5'- GAGGTGTACTGGAAACTAAGGC- 3'
5'- GAGGCTGAATCTGGCACTCA- 3'

برنامه PCR به صورت دمای تقلیب اولیه °۹۴ سانتیگراد به مدت ۴ دقیقه و ۳۵ چرخه شامل: دمای تقلیب°۹۴ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه، دمای اتصال°۶۶ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه، دمای طویل‌سازی اولیه°۷۲ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه و در نهایت طویل‌سازی ثانویه در دمای °۷۲ سانتیگراد به مدت ۷ دقیقه تنظیم شد. محصول حاصل بر روی ژل ۱/۵ درصد الکتروفورز شد تا از صحت تکثیر قطعه مورد نظر اطمینان حاصل گردد. قطعات تولید شده، در دمای°۶۵ سانتیگراد به مدت ۱۲ ساعت تحت تاثیر هضم آنزیمی، آنزیم (Tsp509I TasI) قرار گرفتند. پس از RFLP محصولات حاصل از این مرحله بر روی ژل آگارز ۳ درصد الکتروفورز شدند. و نمونه‌ها بر اساس قطعات مشاهده شده بر روی ژل تعیین ژنوتیپ شدند(شکل ۱). بررسی پلی‌مورفیسم (rs 290487 C/T) در افراد، توسط تکنیک TETRA ARMS PCR صورت گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده به قرار زیر بودند:

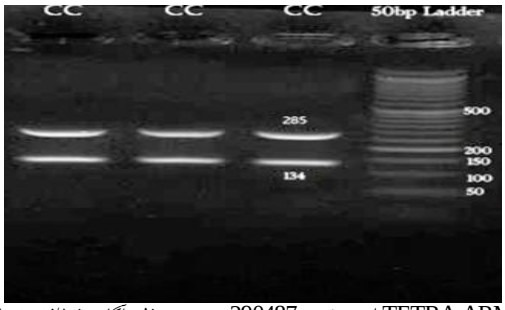
(Outer forward): 5'-
ATCTGAACAGCTTCCCAATCTGCTCA- 3'

(Outer reverse): 5'-CCAACCAAGTACATTAGCCAGGACAG- 3'
(forward inner): 5'-AACCCAGTACAAATCATGGTGACACAAC- 3'
(Reverse inner): 5'-GATCAAACACCTTTCTCATTTTCAATTTTCCA- 3'

برنامه PCR برای این پلی‌مورفیسم به‌صورت دمای تقلیب اولیه ۹۵° سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه و ۳۳ چرخه شامل: دمای تقلیب ۹۴° سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای اتصال ۶۴° سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، دمای طویل‌سازی اولیه ۷۲° سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و در نهایت طویل‌سازی ثانویه در دمای ۷۲° سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. محصولات بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده شدند. و در این مورد نیز ژنوتیپ‌ها بر اساس حضور یا عدم حضور توالی تکثیر شده هدف مشخص شدند (شکل ۲). کلیه آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS (version16; SPSS INC., Chicago, USA) انجام گرفت. تحلیل داده‌ها با آزمون مربع کای، رگرسیون لجستیک و آزمون Mann-Whitney انجام گرفت.در این مطالعه P<۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.



شکل ۱: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات RFLP پلی‌مورفیسم rs12255372 بر روی ژل آگارز ۳٪ نمونه هموزیگوت TT دارای دو باند با سایزهای ۷۵ و ۱۳۴ جفت بازی، نمونه هموزیگوتGG دارای دارای دو باند با سایزهای ۷۵ و ۱۵۱ و نمونه هتروزیگوت TG دارای هر سه باند ۷۵، ۱۳۴، و ۱۵۱ می‌باشد.



شکل ۲: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات TETRA ARMS PCRپلی‌مورفیسم rs290487 بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ نمونه‌ها همگی ژنوتیپ CC داشته و دارای باند اختصاصی الل C با سایز ۱۳۴ جفت بازی و باند کنترل با سایز ۲۸۵ جفت بازی می‌باشند.

جدول ۱: ویژگی‌های کلینیکی افراد مورد مطالعه

متغیرها	بیمار(٪)	شاهد(٪)	P-Value
جنسیت: زن/ مرد	۵۳/۴۷(۵۳-۴۷)	۴۳/۵۴(۴۴/۳-۵۵/۷)	۰/۲۸
سن	۸/۹۳±۵۱/۷۹	۵۶/۶۳±۷/۴۴	۰/۰۰۲
BMI, kg/m2	۴/۸۵±۲۸/۵۴	۴/۳۵±۲۶/۳۶	۰/۰۰۱
FBG, mg/dL	۷۶/۳۷±۱۷۳/۷۶	۶/۵۱±۹۱/۳۶	>۰/۰۰۰۱
TC, mg/dL	۴۸/۰۷±۱۸۶/۲۶	۵۵/۱۸±۱۸۷/۵۷	۰/۷۲
TG, mg/dL	۵۹/۶۸±۱۵۳/۲۹	۶۳/۸۴±۱۳۰/۳۶	۰/۰۰۳

BMI: شاخص توده بدنی، FBG: قند خون ناشتا، TC: کلسترول تام، TG: تری گلیسرید

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپی و اللی پلی‌مورفیسم‌های rs12255372 و rs290487

ژنوتیپ	بیمار(۱۰۰)	شاهد(۹۷)	Odd ratio	P-Value
Rs12255372(G/T)				
GG	۲۹	۳۸	–	–
GT	۴۹	۵۲	۱/۲۴(۰/۶۶–۲/۳)	۰/۵۱
TT	۲۲	۷	۴/۱۲(۱/۵۵–۱۰/۵۵)	۰/۰۰۵
TT+GT	۶۴	۵۹	۱/۵۸(۰/۸۷–۲/۸۶)	۰/۱۳
T	۹۳	۶۶	۱/۶۹(۱/۱۲–۲/۵۳)	۰/۰۲
rs290487(C/T)				
CC	۱۰۰	۹۷	–	–
CT	–	–	–	–
TT	–	–	–	–
T	–	–	–	–

جدول ۳: ارتباط متغیرهای بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs12255372

متغیرها	rs122372(G/T)		
	GG	TT+TG	p-value
BMI, kg/m^2	۵/۱۸±۲۷/۸۷	۴/۴۸±۲۷/۲۶	۰/۴
FBG, mg/dl	۶۹/۷۹±۱۳۱/۹	۶۷/۸۷±۱۳۳/۸۵	۰/۳۲
TC, mg/dl	۵۵/۴۲±۱۸۵/۹۵	۵۰/۳۱±۱۸۷/۵۲	۰/۶
TG, mg/dl	۶۲/۱۱±۱۳۳/۹۳	۶۳/۲۶±۱۴۴/۰۵	۰/۳۱

BMI: شاخص توده بدنی، FBG: قند خون ناشتا، TC: کلسترول تام، TG: تری گلیسرید

یافته‌ها

مقایسه بین افراد دو گروه بیمار و سالم، نشان می‌دهد که این افراد از نظر تعداد تفاوت معناداری ندارند (P=۰/۲۸). از نظر سنی افراد سالم مسن‌تر از افراد بیمار می‌باشند (P=۰/۰۰۲). ویژگی‌های کلینیکی و دموگرافیکی هر دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. فراوانی ژنوتیپ‌ها و الل‌ها در افراد دو گروه در موقعیت rs12255372 با هم مقایسه شدند (جدول ۲). نتایج حاصل از آنالیز نشان می‌دهد که فراوانی ژنوتیپTT در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد غیر مبتلا تفاوت معناداری دارد (۱۰/۵۵–۱/۵۵ ٪۹۵CI=، OR=۴/۱۲، P=۰/۰۰۵). از طرفی افزایش چشمگیری در فراوانی الل T در بیماران نسبت به افراد سالم به‌چشم می‌خورد (۱/۱۲–۲/۵۳ ٪۹۵CI=، OR=۱/۶۹، P=۰/۰۲). این یافته‌ها می‌توانند وجود یک فاکتور خطر را برای الل T در موقعیت rs12255372 در جمعیت مورد مطالعه پیش‌بینی کنند. همچنین جهت بررسی بیشتر و شناخت ارتباط این پلی‌مورفیسم با پارامترهای کلینیکی و بیوشیمیایی، آنالیزی صورت گرفت که در آن ارتباط میان ژنوتیپ GG و TT+GT با این پارامترها تعیین گردید. آنالیز مربوطه نشان داد که ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسم و پارامترهای مزبور وجود ندارد (جدول۳). در موقعیت پلی‌مورفیسم rs290487، تمامی افراد دو گروه تنها الگوی ژنوتیپی CC را نشان دادند. ژنوتیپ CT یا TT در هیچکدام مشاهده نشد (جدول۲).

بحث

شیوع روزافزون، سیر طبیعی پیشرونده و عوارض ناشی از بیماری دیابت نوع ۲ همگی باعث شده است که این بیماری به عنوان یکی از مشکلات سلامت و اقتصاد جوامع بشری تلقی شود (۱). اگرچه مکانیسم بیماری ناشناخته است اما فاکتورهای محیطی و واریانت‌های ژنتیکی به‌عنوان دو عامل عمده در پیشرفت بیماری شرکت دارند (۱۲). علی‌رغم پیشرفت چشمگیر درمان که در مقابل دیابت اتخاذ شده است بیش از ۲۰ میلیون آمریکایی و ۱۷ میلیون نفر در سراسر جهان از این بیماری و عوارض ناشی از آن رنج می‌برند (۱۳). نرخ مرگ و میر در افراد با تحمل گلوکز نرمال، ۱/۲ در هر ۱۰۰۰ بیمار است درحالی‌که این نرخ در افراد با تحمل کاهش یافته نسبت به گلوکز، ۲/۸ در هر ۱۰۰۰ بیمار و در دیابت نوع۲، چهار برابر افراد طبیعی است (۱۴). پیش‌بینی می‌گردد که افزایش شیوع در کشورهای در حال توسعه بیش از کشورهای توسعه یافته باشد. این افزایش ارتباط جدایی‌ناپذیر با تغییر به سمت سبک زندگی غربی (رژیم‌های غذایی پر انرژی به همراه کاهش فعالیت‌های فیزیکی) در کشورهای در حال توسعه و افزایش شیوع چاقی و اضافه وزن دارد (۱۵). با توجه با افزایش شیوع و نرخ بالای مرگ و میر ناشی از بیماری دیابت نوع ۲، مطالعه در این زمینه و نیز تعیین و تشخیص سهم ژنتیکی افراد در ابتلا به دیابت نوع ۲، به فهم مکانیسم مولکولی، پاتوژنزی، درمان و پیشگیری بیماری کمک می‌کند (۱۶). ژن *TCF7L2*، گستره‌ای به طول ۲۱۵/۹ کیلو باز با ۱۷ اگزون در ناحیه ۱۰q۲۵.۳ واقع شده است. محصول تولیدی این ژن یک HMG box و کد کننده یک فاکتور رونویسی است (۱۷). مطالعات نشان می‌دهند که پلی‌مورفیسم‌های با ریسک خطر برای بیماری دیابت نوع ۲ این ژن، در مناطق اینترونی قرارگرفته‌اند. همین امر فهم مکانیسم عمل این واریته‌ها را

در ارتباط با بیماری مشکل ساخته است. به طوریکه هنوز دقیقا مشخص نشده است که این پلی‌مورفیسم‌ها، در پیرایش متغیر ژن یا در بیان ژن و یا در ساختار پروتئین آن نقش دارند (۱۸). اهمیت این ژن در جمعیت‌های اروپایی بیانگر این نکته است که وجود هر کپی از واریانت‌های شایع *TCF7L2* از جمله rs12255372 می‌تواند خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ را ۱/۴ تا ۱/۵ برابر بالا ببرد. این یافته‌ها بعدها در جمعیت و قومیت‌های مختلفی در سراسر جهان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج متفاوتی از این مطالعات نیز حاصل شد (۱۹). Peng و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز نشان دادند که اگر چه همراهی پلی‌مورفیسم rs12255372 در بسیاری از جوامع اروپایی مورد تایید قرار گرفته اما، در کشورهایی چون کشورهای آفریقایی، آمریکایی و عربستان سعودی این همراهی معنادار نبوده است (۲۰). در ایران بررسی این پلی‌مورفیسم در ارتباط با بیماری دیابت نوع ۲ در چند شهر مختلف صورت گرفته است. در جمعیت‌های گرگان (۴)، مشهد (۲۰) و ایلام (۲۱) نتایج حاکی از معنادار بودن همراهی پلی‌مورفیسم مزبور با بیماری دیابت نوع ۲ می‌باشد. در مقابل، در جمعیت جهرم (۱۹) این همراهی منفی بوده است. بررسی همراهی پلی‌مورفیسم rs290487 با بیماری دیابت نوع ۲ تنها در مطالعات مربوط به کشورهای آسیایی گزارش شده است (۱۱). Cheng و Chang و همکاران در سال ۲۰۰۷ این پلی‌مورفیسم را واریانتی جدید در رابطه با دیابت نوع۲ در جمعیت چین معرفی کردند(۲۲). بعد از آن بررسی این واریانت در دیگر جمعیت‌های چین و ژاپن صورت گرفت ولی نتایج، عدم همراهی معنادار این پلی‌مورفیسم با بیماری را نشان داد (۲۳،۲۴). در ایران بررسی پلی‌مورفیسم rs290487 و بیماری دیابت نوع ۲ تاکنون تنها در قوم کرد صورت گرفته است. نتایج حاصله حاکی از معنادار بودن این پلی‌مورفیسم با بیماری در این قوم می‌باشد (۲۱).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از اطلاعات به‌دست آمده در این مطالعه، نشان داد که وجود دو الل T از پلی‌مورفیسم rs12255372 می‌تواند به عنوان ریسک خطر برای ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ در جمعیت عرب خوزستان به‌حساب آید. در مقابل، در تایید با دیگر مطالعاتی که در برخی جمعیتهای چین و ژاپن صورت گرفته (۲۳،۲۴) پلی‌مورفسیم rs290487 هیچ گونه همراهی را با بیماری مذکور در این جمعیت نشان نداد.

قدردانی

بدین وسیله از حمایت‌های مسئولان محترم آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر خرمشهر و بیمارستان گلستان اهواز که زمینه‌های لازم جهت انجام این پژوهش را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاری می‌شود. مقاله برگرفته از پایان‌نامه به شماره ۹۴۱۰۲۸۵ می‌باشد.

References

1. Moura J, Elisabet B, Eugenia C. The Role of MicroRNAs in Diabetic Complications-Special Emphasis on Wound Healing. *Genes* 2014; **5**(4): 926-956. doi: 10.3390/genes5040926
2. Bindraban N, Valkengoed I, Mairuhu G, Holleman F, Hoekstra J B, Michels B P, et al. Prevalence of diabetes mellitus and the performance of a risk score among Hindustani Surinamese, African Surinamese and ethnic Dutch: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health* 2008; **8**(1): 271. doi: 10.1186/1471-2458-8-271
3. Johnson J, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; **53**(10): 2086-2088. doi: 10.1007/s00125-010-1855-0
4. Alami F, Ahmadi M, Bazrafshan H, Tabarraei A, Khosravi A, Tabatabaiefar M A, et al. Association of the TCF7L2 rs12255372 (G/T) variant with type 2 diabetes mellitus in an Iranian population. *Genet Mol Biol* 2012; **35**(2): 413-417. doi: 10.1590/s1415-47572012005000029
5. Keaton M, Bailey J, Palmer N, Freedman B I, Langefeld C D, Ng M C, et al. A comparison of type 2 diabetes risk allele load between African Americans and European Americans. *Hum Genet* 2014; **133**(12): 1487-1495. doi: 10.1007/s00439-014-1486-5
6. Malecki M T, Tomasz K. Type 2 diabetes mellitus: from genes to disease. *Pharmacol Rep* 2005; **57**(4): 20-32. doi: 10.1016/j.diabres.2005.03.003
7. Grant S, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolesc u, Az J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet* 2006; **38**(3): 320-323. doi: 10.1038/ng1732
8. Amoli M, Amiri P, Tavakkoly J, Charmchi E, Hafeziyeh J, Keramatipour M, et al. Replication of TCF7L2 rs7903146 association with type 2 diabetes in an Iranian population. *Genet Mol Biol* 2010; **33**(3): 449-451. doi: 10.1590/s1415-47572010005000056
9. Todd J F, Bloom S R. Incretins and other peptides in thetreatment of diabetes. *Diabet Med* 2006; **24**(3): 223-232. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02071.x
10. Green B D, Gault V A, OHartee F M, Flatt P R. Structurally modified analogues of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide as future antidiabetic agents. *Curr Pharm Des* 2004; **10**(2): 3651-3662. doi: 10.2174/1381612043382774

11. Peng S, Zhu Y, Lü B, Xu F, Li X, Lai M. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121 174 subjects. *Mutagenesis* 2013; **28**(1): 25-37. doi: 10.1093/mutage/ges048
12. Doria A, Patti M E, Kahn C R. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab* 2008; **8**(3): 186-200. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.006
13. Roggli E, Britan A, Gattescoet S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, et al. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic β-cells. *Diabetes* 2010; **59**(4): 978-986. doi: 10.2337/db09-0881
14. Nyenwe E A, Jerkins T W, Umpierrez G E, Kitabchi A E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011; **60**(1): 1-23. doi: 10.1016/j.metabol. 2010.09.010
15. Jain S, Saraf S. Type 2 diabetes mellitus-Its global prevalence and therapeutic strategies. *Diabetes Metab Syndr* 2010; **4**(1): 48-56. doi: 10.1016/j.dsx.2008.04. 011
16. Palizban A, Nikpour M, Salehi R, Maracy M R. Association of a common variant in TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus in a Persian population. *Exp Clin Med* 2012; **12**(2): 115-119. doi: 10.1007/s10238-011-0144-7
17. Khalooghi K, Hashemi S, Mehraban N, Amiri P, Bazzaz J T, Larijani B, et al. In vitro modulation of TCF7L2 gene expression in human pancreatic cells. *Mol. Biol* 2009; **36**(8): 2329-2332. doi: 10.1007/s11033-009-9452-3
18. Le Bacquer O, Shu L, Marchand M, Neve B, Paroni F, Conte J K, et al. TCF7L2 splice variants have distinct effects on β-cell turnover and function. *Hum Mol Genet* 2011; **56**(3): 72. doi: 10.1093/hmg/ddr072
19. Pourahmadi M, Erfanian S, Moradzadeh M, Jahromi A S. Non-Association between rs7903146 and rs12255372 Polymorphisms in Transcription Factor 7-Like 2 Gene and Type 2 Diabetes Mellitus in Jahrom City, Iran. *DMJ* 2015; **39**(6): 512-517. doi: 10.4093/dmj.2015.39.6.512
20. Rafati R, Jalal R, Asoodeh A, Moghaddam Matin M. Association of rs12255372 (TCF7L2) and D76N (PDX-1) Polymorphisms with Type 2 Diabetes in a Population Living in Northeast Iran. *A I M* 2015; **18**(6): 376-378. doi: 10.15562/ijbs.v11i2.141
21. Shokouhi Sh, Mahdizadeh M, Delpisheh A, Mahdizadeh M, Bakhtiyari S. Association of rs7903146, rs12255372, and rs290487 polymorphisms in TCF7L2 gene with type 2 diabetes in an Iranian Kurdish ethnic group. *Clin Lab* 2013; **60**(8): 1269-1276. doi: 10.7754/clin.lab.2013.130809
22. Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, Kuo SS, Lee KC, Chiu KC, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 2007; **56**(10): 2631-2637. doi: 10.2337/db07-0421
23. Ren Q, Xiao J, Han X, Luo Y, Yang W, Ji L, et al. Rs290487 of TCF7L2 gene is not associated with type 2 diabetes in Chinese Han population: a case control study and meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; **121**(9): 526-530. Doi: 10.1055/s-0033-1347199
24. Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *Hum Genet* 2008; **53**(2): 174-180. doi: 10.1007/s10038-007-0231-5