بررسی پلی‌مورفیسم ژن VEGF405CG در جمعیت مبتلایان دیابت نوع دوم در استان مازندران

زینب نوروزی ، عباسعلی دهپوری جویباری*

گروه زیست شناسی، واحد قائمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائمشهر، ایران

*مسئول مکاتبات: dehpour@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۲/۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۵/۱۹

چکیده

دیابت نوع ۲ شایع ترین نوع دیابت بوده و ۹۰ درصد موارد این بیماری را به خود اختصاص داده است. رایج ترین پلی مورفیسم ژن (VEGF405CG) درناحیه غیر قابل ترجمه 5UTR است که پلی مورفیسم ٤٠٥ CG احتمالا در سطح بیان پس از ترجمه ی ژن تاثیر داشته و سبب افزایش محصول ژنی میشود .VEGF یک فاکتور آندوتلیوم رگی است که به عنوان یک فاکتور قوی آنژیونیک و نفوذپذیری مویرگی ،نقش مهمی را در بیماری زایی DR بازی میکند. لذا ممکن است VEGF405CGکاندید مناسبی برای استعداد به دیابت تیپ ۲ باشد. هدف از این پژوهش، تعیین ارتباط بین این ژن با بیماری‌هایی چون دیابت نوع ۲ در جمعیت استان مازندران می‌باشد. نمونه‌های مورد آزمایش، شامل ۵۰ فرد مبتلا و۵۰ فرد سالم مراجعه کننده به آزمایشگاه‌های تخصصی آتیه و شهید بابایی می‌باشند. که حدود ۱ سی‌سی خون حاوی پلاسمای EDTA (CBC) از ۵۰ فرد مبتلا و ۵۰ فرد سالم به عنوان کنترل پس از کسب رضایت آگاهانه گرفته شد. برای تعیین مقدار و کیفیت DNA، که مرحله بسیار مهمی در روش RFLP می‌باشد، از دو روش ارزیابی کمی به روش اسپکترفتومتری و ارزیابی کیفی به روش الکتروفورز استفاده شد. جهت تخمین غلظت DNA، ٤ میکرولیتر از محلول پایه DNA با یک میکرولیتر بافر نمونه‌گذاری مخلوط و در چاهک ژل آگارز ۱/۵ درصد در بافر TAE یک برابر تخلیه گردید. برای ارزیابی محصول PCR روی ژل آگارز ۲ درصد انجام شد. ۵ میکرولیتر از محصول هر یک از واکنش‌ها به همراه ۱ میلی‌لیتر رنگ به چاهک‌های ژل منتقل و الکتروفورز در ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۱/۵ ساعت انجام شد. ژل در محلول اتیدیوم برماید (۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) به مدت ۲۰ دقیقه رنگ‌آمیزی شد و پس از انتقال به آب مقطر، با دستگاه ژل داک عکس‌برداری شد. این مطالعه ارتباط چندانی بین پلی‌مورفیسم VEGF405CGدر بین مبتلایان دیابت نوع دو نشان نمی‌دهد و نیاز به مطالعه بیشتر در جمعیت‌های مختلف برای شناخت بهتر نقشVEGF405CGمی‌باشد.

کلمات کلیدی: VEGF405CG ، دیابت نوع ۲، جمعیت استان مازندران، ژن، پلی مورفیسم.

www.SID.ir

مقدمه

دیابت به عنوان یکی از بیماری‌های رو به افزایش در قرن حاضر بسیار مورد توجه پزشکان و متخصصان قرارگرفته است گرچه این بیماری از دیرباز به عنوان یکی از مشکلات فراگیر در جوامع انسانی مطرح بوده و راه های درمانی بسیاری برای آن پیشنهاد شده است. چاقی و دیابت نوع دو، دو اختلال پیچیده با زمینه ژنتیکی قوی هستند و هر دو اختلال به طور موثری روی مرگ و میر و ایجاد دیگر بیماری‌ها تاثیرگذار هستند. اخیرا با مطالعات وابستگی گسترده ژنومی یک ژن جدید مرتبط با دیابت نوع دو و چاقی کشف شده است. چاقی شانس ابتلای به دیابت نوع ۲ را تا ۱۰ برابر افزایش می‌دهد.

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۵) و فدراسیون جهانی دیابت (IDF)، در حالی که تعداد بیماران دیابتی در سال ۲۰۰۰ میلادی کمتر از۲۰۰ میلیون نفر بوده است؛ این عدد در حال حاضر به ۳۸۲ میلیون نفر رسیده است و پیش بینی می‌شود در سال ۲۰۳۵ به عدد باور نکردنی ۵۹۲ میلیون نفر برسد. این در صورتی است که سالانه ۵ میلیون نفر به علت ابتلا به دیابت جان خود را از دست می‌دهند. این مسئله در تقابل با دیابت شیرین نوع یک است که در آن به دلیل تخریب سلول‌های جزیره‌ای در لوزالمعده با کمبود مطلق انسولین مواجه هستیم. نشانه کلاسیک این بیماری عبارتند از:

احساس تشنگی مفرط، تکرر ادرار، احساس گرسنگی مفرط که ۹۰ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دچار هستند و ۱۰ درصد دیگر به ترتیب مبتلا به دیابت شیرین نوع ۱ و دیابت بارداری هستند (۷).

گفته می‌شود که چاقی دلیل عمده دیابت نوع ۲ در افرادی است که به لحاظ ژنتیکی مستعد ابتلا به این بیماری هستند. از دیگر دلایل آن می‌توان به عدم تحرک، فشار خون بالا، داشتن HDL خون پایین و یا تری گلیسیرید بالا اشاره کرد. (۷)

دیابت عوارض حاد بسیاری بر روی ارگان‌های مختلف بدن دارد و می‌تواند زمینه ساز مشکلاتی چون نروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی باشد (۲). دیابت شیرین نوع دو که در گذشته آن را دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NIDDM) یا دیابت بزرگسالان می‌نامیدند، نوعی اختلال در سوخت و ساز بدن است که با بالا بودن گلوگز خون در شرایط مقاومت در مقابل انسولین و کمبود نسبی انسولین شناسایی می شود. (۸)

هدف از این تحقیق بررسی ژنتیکی علت دیابت نوع دوم با استفاده از مارکرهای مولکولی در جمعیت استان مازندران و بررسی پلی‌مورفیسم ژن (VEGF405CG) در دیابت نوع دوم در جمعیت استان مازندران می‌باشد.

مواد و روش کار

در این مطالعه جامعه آماری ما ۵۰ بیمار دیابتی نوع ۲ بوده که از آزمایشگاه شهید بابایی و آزمایشگاه آتیه ساری جمع‌آوری شده است، نمونه‌های کنترل (شاهد) نیز ۵۰ نفر بوده. بیماران هر کدام بر اساس سن، قد، وزن، دیابت نوع ۲ بررسی شده است. جمع‌آوری نمونه‌ها از شهریور ۹۵ شروع تا اردیبهشت ۹۶ به پایان رسیده؛ هر کدام از نمونه‌ها در یخچال نگهداری شده و در زمان کوتاهی با استفاده از کیت Thermo استخراج DNA انجام شده و در فریز نگهداری شد. نمونه برداری با استفاده از سرنگ ۲ بوده است و به اندازه ۱cc از بیماران دیابتی نوع ۲ خون گرفته شده و در ویال مربوط به CBC که حاوی ماده ضدانعقاد EDTA بوده ریخته شده بر روی روتاتور قرار داده

Archive of SID

www.SID.ir

شد که خون لخته نشود و بعد از آن سریعاً به یخچال و دمایی بین ۸ـ۲ ساتی‌گراد قرار داده شده است.
حجم واکنش را با آب مقطر استریل به ۲۵ میکرولیتر رسانده سپس میکروتیوپ‌ها در دستگاه ترموسایکلر قرار داده شد و با تنظیم دستگاه روی برنامه دمایی و زمانی زیر عمل تکثیر انجام شد.

داده‌های جمع‌آوری شده، با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 بطور توصیفی و تحلیلی بررسی شدند. به منظور مقایسه توالی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در افراد مورد مطالعه از آزمون کای دو (K2) استفاده شد.

جدول ۱- دستوالعمل انجام واکنش PCR تا حجم ۳۰ میکرولیتر

ماده	غلظت استوک	غلظت نهایی واکنش ۲۳ میکرومولار
ddw		۱۵/۷
PCR Buffer	۱۰ X	۲/۵
Mfcl2	۵۰Mm	۱/۵
dNTP	۱۰ Mm	۱
Primer Forward	۱۰ Pmol	۱
Primer Revers	۱۰ Pmol	۱
Taq DNA polymerase	۵ µ/ml	۰/۳
DNA Tamplate	(۵_۵) ng	۲

جدول ۲- برنامه دمایی و زمانی دستگاه ترموسایکلر برای انجام واکنش **PCR**

مراحل	درجه حرارت (درجه سانتی‌گراد)	زمان (دقیقه)	سیکل
Initial denaturation	۹٤	۵	۱
denaturation	۹٤	۱	۳۵
annealing	۵۹	۱	
Extension	۷۲	۱	
Final extension	۷۲	۱۰	۱
stop	٤	۱۰	۱

نتایج

این مطالعه از نوع توصیفی – آماری بوده و ۵۰ نمونه خون محیطی از افراد دارای دیابت نوع ۲ (مرد و زن) برای انجام این آزمایش گرفته شده است.
این بررسی شامل ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ شناسایی شد بر اساس نتایج آزمایش‌های گرفته شده از بیماران در آزمایشگاه تخصصی آتیه و آزمایشگاه شهید بابایی از شهریور ۹۵ تا اردیبهشت ۹٦ و ۵۰ نفر به عنوان گروه کنترل سالم که توسط پزشک متخصص تایید شده و هیچگونه علائم و سابقه خانوادگی بیماری نداشته‌اند، بودند. تمامی افراد بیمار و کنترل که در این مطالعه بررسی شدند بر اساس سن، جنس، داروی مصرفی، مدت زمان بیماری و ... همسان‌سازی شده بودند و از ناحیه شمال مازندران شهرستان ساری هستند. حدود ۲ سی‌سی خون حاوی پلاسمای

Archive of SID

www.SID.ir

(CBC)EDTA از ۵۰ بیمار مبتلا و ۵۰ بیمار سالم به عنوان کنترل پس از کسب رضایت آگاهانه گرفته شد. نمونه‌های گرفته شده از بیماران در مدتی برای جلوگیری از انعقاد بر روی روتاتور گذاشته شد و بعد از مدت کوتاهی در ظرف حاوی یخ به آزمایشگاه مقصد انتقال داده شد.

در این روش جهت تخمین غلظت DNA ، ٤ میکرولیتر از محلول پایه DNA با یک میکرولیتر بافر نمونه‌گذاری مخلوط و در چاهک ژل آگارز۱/۵درصد در بافر TAE یک برابر تخلیه گردید DNA شاهد، که نمونه تجاری فاژ لامبدا بریده شده با آنزیم محدودگر BSMFI دارای غلظت استاندارد می‌باشد، با همان شرایط بکار گرفته شد. ژل آگارز به مدت ٦۰ دقیقه و با ولتاژ ۸۵ الکتروفورز گردید. سپس از رنگ آمیزی ژل با اتیدیوم برماید (۱۰mg/ml) DNA ژنومی در زیر نور ماوراء بنفش در دستگاه Cel Ducument مشاهده و عکسبرداری انجام گردید.

با مقایسه ضخامت باندهای حاصل از نمونه‌ها با باندهای DNA شاهد، غلظت DNA نمونه تخمین زده شد. وجود شکستگی قطعات DNA که به صورت اسمیر روی ژل مشاهده می‌گردد، به عنوان معیار برای کیفیت DNA استخراج شده تلقی گردیده سپس از تخمین کمیت و کیفیت محلول پایه DNA استخراج شده با هر روش با افزودن آب مقطر استریل میزان غلظت DNA هر نمونه به ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیترمی‌رسانیم و دوباره به روش اسپکتروفومتری و الکتروفورز مورد تایید قرار می‌گیرد. برای آماده-سازی پرایمرها با توجه به دستورالعملی که شرکت مورد نظر به ما داده (آب مصرفی) برای تهیه ۱۰۰ پیکومیل از پرای مورد نظر اقدام می‌کنیم این میزان آب (DNA free Deionized1 water) معمولاً بین ٤۰۰-۳۰۰ میکرولیتر می‌باشد، پس از آنکه پرایمر مورد نظر را به غلظت ۱۰۰ پیکومول رساندیم، سپس از آن ۱۰ تا برمی‌داریم و ۹۰ تا آب اضافه می‌کنیم و در تیوپ‌های ۰/۵ میلی لیتری تقسیم کرده و در فریز ۲۰ـ نگهداری می‌کنیم.

در شکل (۲) مشاهده می‌کنیم که پرایمر مورد نظر توانست ژنوتیپ CCهموزیگوت را به خوبی تکثیر نماید (۳۵۰bp) اما در GG موتانت و هتروزیگوت CGموفق نبوده (این مشکل به دلیل عدم اتصال موفق پرایمر به توالی مربوطه بوده که نوکلئوتید توالی با پرایمر یعنی ناحیه مکمل یکسان نبوده است). در این بررسی آزمون PCR پرایمر مورد استفاده توانست ژن نمونه‌های هموزیگوت CCرا به خوبی تکثیر نماید اما نمونه‌های موتانتGG و هتروزیگوت CG به خوبی تکثیر نشده‌اند.

١٤ نمونه VEGF405CG از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوت CCبوده که ۲۸ درصد کل بیمارها را تشکیل می‌دهد و شامل باند pb ۳۵۰ می-باشد.

۱۹ نمونه VEGF405CG از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوتCC بوده که ۳۸ درصد از کل سالم‌ها را تشکیل می‌دهد و شامل باند pb ۳۵۰ می-باشد.

۲۲ نمونه VEGF405CG از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هتروزیگوت CGب وده که ٤٤٪ از کل بیمارها را تشکیل می‌دهد و شامل باندهای pb ۲٦۵، ۸۵ و ۳۵۰ بوده است.

۳۱ نمونه VEGF405CGاز بین ۵۰ نمونه ژنوتیپ هتروزیگوت CGبوده که ٦۲٪ از کل سالم را تشکیل می‌دهد و شامل باندهای pb ۸۵، ۲٦۵ و ۳۵۰ بوده است.

١٤ نمونه از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوت GGبوده که ۲۸ درصد کل بیمارها را تشکیل می‌دهد و شامل باند ۸۵pb می‌باشد و در افراد سالم ژنوتیپ هموزیگوت GGتشکیل نشده است ـ به دلیل تکرار

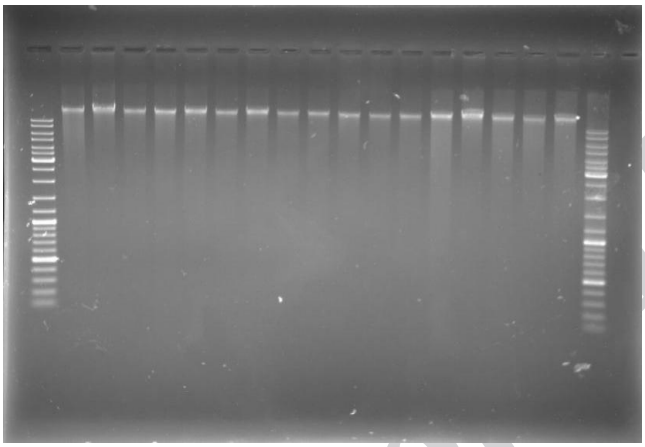
Archive of SID

www.SID.ir

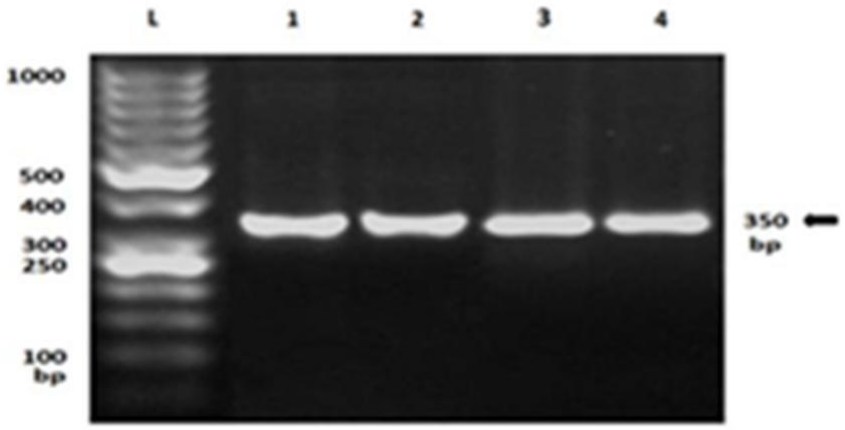
تا سه مرتبه و استفاده از کیت استخراج DNA متاسفانه این اشکال به روند کار مربوط نمی‌شود و نیاز به بررسی بیشتری دارد.

با توجه به نمودار ۱ مشاهده می‌شود که این ژن در افراد سالم بیشتر از افراد بیمار می‌باشد. با توجه به نمودار ۲ مشاهده می‌شود که این ژن در افراد سالم بیشتر از افراد بیمار می‌باشد. با توجه به نمودار ۳ مشاهده می‌شود که این ژن در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم می‌باشد.

با توجه به نمودار ٤ مشاهده می‌شود که ژن GGبرای افراد سالم کمترین مقدار را داشته، ژن CGبرای افراد سالم بیشترین مقدار را داشته و ژن CC برای افراد سالم بیشترین فراوانی را داشته است.

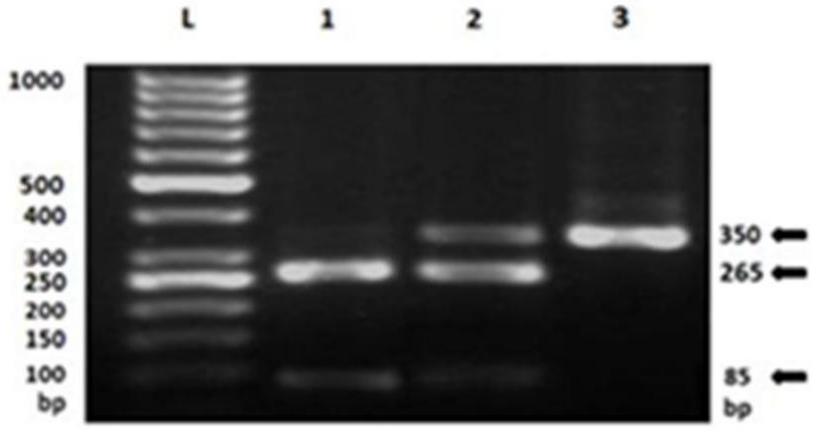


شکل ۱- استخراج DNA با استفاده از کیت Thermo

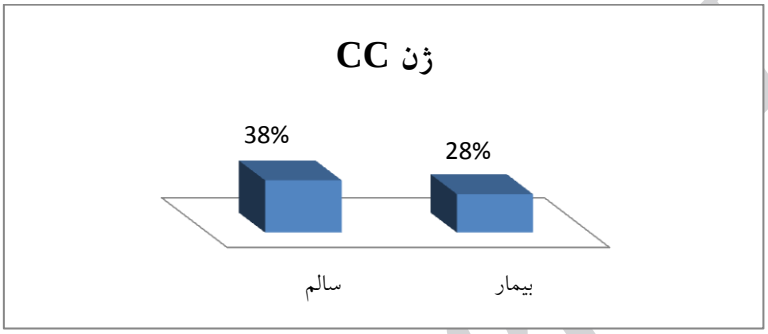


شکل ۲- تکثیر ژنوتیپ CC توسط پرایمر مورد نظر

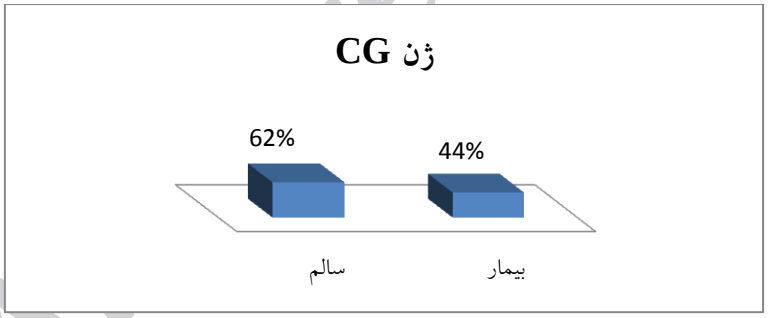
www.SID.ir



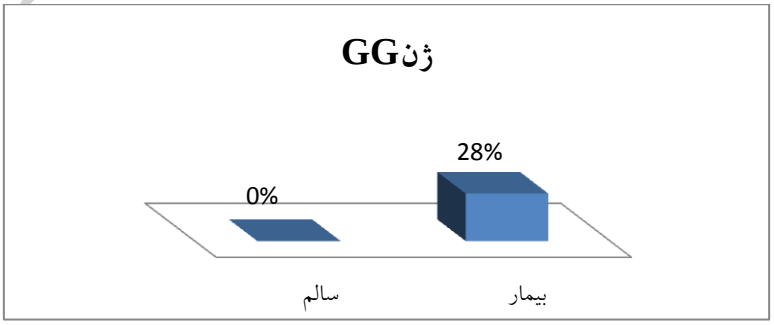
شکل ۳- نتایج حاصل از مشاهده عکسبرداری برش آنزیمی BSMFI



نمودار ۱ـ وضعیت ژن CCدر بین افراد سالم و بیمار



نمودار ۲ـ وضعیت ژن CGدر بین افراد سالم و بیمار



نمودار ۳ـ وضعیت ژن GGدر بین افراد سالم و بیمار

www.SID.ir

بحث

همانطور که می‌دانیم دیابت بیماری است که با افزایش قند خون در اثر کمبود ترشح انسولین (دیابت نوع ۱) و یا اختلال در فعالیت انسولین (نوع ۲) بروز پیدا می‌کند بیش از ۹۰ درصد دیابتی‌ها به دیابت نوع ۲ گرفتار می‌باشاند. شیوع دیابت نوع ۲ در طی سال‌های اخیر افزایش بی‌رویه‌ای پیدا نموده و از طرفی دیگر سن ابتلا به این نوع دیابت نسبت به دهه‌های قبل به مراتب کاهش یافته و به عبارت دیگر جوانان بیشتری به این نوع دیابت مبتلا می‌گردند لذا شناسایی عوامل خطر دیابت باعث شناخت زودتر این بیماری و پیشگیری در مراحل اولیه و در نهایت جلوگیری از بروز دیابت خواهد شد هم چنین عواملی نیز وجود دارد که شانس ابتلا به دیابت را افزایش می‌دهد که این عواملی عبارتند از: سابقه خانوادگی (افزایش سن بیش از ٤٥ سال)، زندگی کم تحرک عادات غذایی ناسالم سابقه نهادی یا قومی و در آخر سندروم متابوکی (پرفشاری خون ـ تری گلسیرید بالا و ...) هستند. نتایج نشان می‌دهد ممکن است در دهه‌های آینده حدود ۸۰۰ میلیون نفر در دنیا به دیابت مبتلا باشند.

با توجه به این که ٤٦ درصد مرگ‌ها به دلیل سکته‌های قلبی، ۱۳ درصد به دلیل ابتلا به سرطان و ١٤ درصد به دلیل حوادث ترافیکی است، ۲ در صد علت مرگ و میرها به دلیل دیابت و بیشترین علت ناتوانی‌ها به دلیل ابتلا به دیابت است. ما در این بررسی ICC نمونه‌ی CBC که حاوی ماده ضد انعقاد و EDTA بوده از ۵۰ بیمار دیابتی و ۵۰ نمونه شاهد (غیردیابتی) از آزمایشگاه تخصصی آتیه و آزمایشگاه شهید بابایی گرفته شده که بیماران سنی بین ۲۰ تا ۸۰ سال داشته و با استفاده از تکنیک‌ها PCR، RELP الکتروفورز پلی‌مورفیسم ژن VEGF405CGرا در بیماران دیابتی شهرستان ساری بررسی کردیم.

نتایج حاصل از مشاهده عکسبرداری برش آنزیمی نشان داد که از بین ۵۰ نمونه VEGF405CGبررسی شده دارای ژنوتیپ ١٤ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوت Cc(۲۸٪ کل بیمارها) است و شامل باند ۳۵۰pb و ١٤ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوت CC (۳۸٪ از کل سالم‌ها) است و شامل باند ۳۵۰pb می‌باشد. ۲۲ نمونه VEGF405CG از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هتروزیگوت CG بوده (٤٤ درصد از کل بیمارها) و شامل باندهای ۸۵pb و ١٦٥ و ۳۵۰بوده است و ۳۱ نمونه VEGF405CG از بین ۵۰ نمونه ژنوتیپ هتروزیگوت CG بوده (٦٢٪ از کل سالم‌ها) را تشکیل داده و شامل باندهای ۸۵pb و ١٦٥ و ۳۵۰بوده است. همچنین ١٤ نمونه از بین ۵۰ نمونه دارای ژنوتیپ هموزیگوتGG بوده (۲۸٪ کل بیمارها) و شامل باند ۸۵pbمی‌باشد و در افراد سالم ژنوتیپ هموزیگوت GG تشکیل نشده است. به دلیل تکرار تا سه مرتبه و استفاده از کیت استخراج DNA متأسفانه این اشکال به روند کار مربوط نمی‌شود و نیاز به بررسی بیشتری دارد. با توجه به نتایج بدست آمده مشاهده می‌شود که این ژن‌ها در افرادسالم بیشتر از افراد بیمارمی‌باشد. همچنین نتایج نشان می‌دهد ژن GG برای افراد سالم کمترین مقدار، ژن CGبرای افراد سالم بیشترین مقدار و ژن CC برای افراد سالم بیشترین فراوانی را داشته است. الیزا اسکافی ثابت در سال ۱۳۹۱ پژوهشی درباره «آنالیز ژن MnSOD در زنان مبتلا به دیابت و سقط خودبخودی» انجام داد که در آن به بررسی ارتباط پلی مورفیسم Val16Ala ژن MnSODدر زنان دارای دیابت که دچار سقط جنین خودبه خودی در شمال ایران شدند پرداخت. در این

www.SID.ir

پژوهش DNA افراد دارای بیماری دیابت و کنترل توسط RFLP -PCR از نظر ژنوتیپی بررسی شد. که در نتیجه آن مشخص شد ارتباط معناداری بین دیابت و سقط خودبه خودی و فراوانی ژنوتیپی و آللی این پلی مورفیسم وجود نداشت اما بین زنان بیمار دیابتی که دارای سقط مکرر هستند با افراد سالم، تفاوت ژنوتیپی معنی‌داری مشاهده شد. بنابراین پلی‌مورفیسم Val16Alaژن MnSOD احتمالا در سقط‌های مکرر دخیل می باشد (۱). همچنین مهدی صفرپور و همکارانش در سال ۱۳۹٤ به مروری بر ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مؤثر بر بیماری دیابت نوع ۲ پرداختند و متوجه شدند که پلی‌مورفیسم rs7754840، rs5215 و rs8050136 به عنوان مهم-ترین پلی‌مورفیسم گزارش شده بر روی ژن‌های KCNY11, CDKAL1, FTO معرفی شدند، که در ارتباط است با بیماری شایع و غیرواگیر همچون دیابت. در این پژوهش به معرفی مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با این بیماری و نقش تغییرات ژنتیکی هر یک از آن‌ها در افزایش شانس ابتلا به دیابت پرداختند و بدون در نظر گرفتن بازه زمانی تعیین شده، از دو پایگاه داده بدون در نظر گرفتن بازه زمانی معین و دو کمپانی مطرح در زمینه تست‌های ژنتیکی به‌منظور دست‌یابی به مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با دیابت نوع دو و تغییرات ژنتیکی گزارش شده بر روی هر یک از آن‌ها استفاده کردند. بر مبنای نتایج به‌دست‌آمده چهار ژن کاندید انتخاب شده به ترتیب اهمیت عبارت بودند از: CDKAL1، TCF7L2، KCNJ11 و FTO. مهم‌ترین پلی‌مورفیسم گزارش شده بر روی ژن TCF7L2، rs7903146 نام داشت. پس از آن پلی‌مورفیسم‌های rs7754840، rs5215 و rs8050136 به‌عنوان مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های گزارش کرده و بر روی ژن‌های KCNJ11، CDKAL1 و FTO معرفی شدند (۳).

قاسمی در سال ۱۳۹۰ به بررسی پیوستگی واریانت E23K ژن MNSODA16V با گسترش دیابت نوع ۲ در افراد چاق شمال ایران پرداخت. ژنوتیپ نمونه‌ها بوسیله‌ی تکنولوژی مولکولیMGB TaqMan assay در دستگاه ABI 7300 تعیین گردید. یافته‌ها نشان داد در گروه‌های مورد پژوهش، هیچ گونه تفاوت معنی دار نسبت به فراوانی آللی در بین افراد چاق دیابتی و غیردیابتی و همچنین افراد غیرچاق دیابتی و غیردیابتی مشاهده نگردید. اما با مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف، تفاوت معنی‌داری در مدل وراثتی مغلوب، بین افراد چاق دیابتی و غیردیابتی پدیدار گشت که در افراد غیرچاق دیابتی مشاهده نگردید. همچنین تحقیقات نشان داد واریانت E23K با پیشرفت دیابت نوع ۲ در افراد چاق استان گیلان ارتباط دارد (٦).

فرزدی حقیقی در ۱۳۹٤ در مطالعه‌ای به بررسی پلی-مورفیسم ژن‌های MNSODA16V و VEGF در رتینوپاتی دیابتی پرداختند که نتایج نشان داد افزایش خطر ۸/۳۳ برابر (DR OR = ۳۳/۳۳، ۹۵ درصد، ۲٦-CI =۱۳/۲٦، p=۰/۰۰۰٤) بود. فراوانی ژنوتیپ های GG، GC و CC در پاتوفیزیسم VEGF +405 C/G در گروه شاهد به ترتیب ٤۲/۸٦ درصد، ٤٥/۷۱ درصد و ۱۱/٤۳ درصد بود در حالیکه در گروه های دارویی به ترتیب ۱۸.۵۷ درصد، ٤۸.۵۷ درصد و ۳۲.۸٦ درصد بودند. در نتیجه، پیشنهاد شده است که پلی-مورفیسم MnSODA16V و VEGF + 405 C/G ممکن است با خطر DR در شمال ایران همراه باشد(۵).

عسلی سالک معلمی در سال ۱۳۹۲ به بررسی «آنالیز ژن MnSOD در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید» پرداخت. هدف او از این پژوهش، بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌های دو ژن MnSOD و GPx1 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می‌باشد. ارتباط معنی داری درفراوانی ژنوتیپ Leu/Leu ژن GPx1 بیماران در

Archive of SID

www.SID.ir

مقایسه با افراد کنترل وجود دارد (p= ۰/۰۰۲۲). به طور کلی نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که ژنوتیپ Leu/Leuژن GPx1 با خطر ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در جمعیت مطالعه شده ارتباط داشته باشد در حالیکه پلی‌مورفیسم Ala16Val ژن MnSOD در این بیماری بعنوان فاکتور خطر محسوب نمی‌شود (٤). دونازر و همکارانش در سال ۲۰۱۷ به مطالعه پیشگیری اولیه از دیابت شیرین بارداری از طریق عوامل تغذیه‌ای پرداختند. هدف آنها بهبود عوامل تغذیه قبل بارداری برای ماداران برای جلوگیری از دیابت بارداری بود. مطالعات آنها با آزمایشات بالینی و مطالعات آینده‌نگر تنظیم شد. آنها در هشت آزمایش بالینی و بیست مطالعات مشاهده ای به بررسی ارتباط عوامل غذایی و پیشگیری اولیه پرداختند. علاوه بر آن شش آزمایش بالینی و دو مطالعه مشاهده ای مربوط به مکمل غذایی نیز به آن اضافه شد که در نتیجه آنها تنها دو مداخله تغذیه‌ای پیدا شد که به کاهش بروز دیابت بارداری می‌انجامد. با این حال، مطالعات مشاهده ای نشان داد که پایبندی به یک تغذیه سالم و الگوی غذایی مناسب می‌تواند از بروز دیابت بارداری به ویژه در جمعیت در معرض خطر قبل از بارداری جلوگیری کند. همچنین نتایج نشان می‌دهد که برخی از عوامل تغذیه‌ای برای جلوگیری از دیابت بارداری وجود دارد(۹).

نتیجه‌گیری

با توجه به نقش محوری ژن VEGF405CG در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی‌های ایسکمیک، این مطالعه در پی پاسخ به این پرسش بوده که آیا می‌توان این افزایش بیان ثانویه را به نوع آرایش ساختمانی ژن VEGF405CG دانسته و آن را «وابسته به آلل» در نظر گرفت؟ نتیجه تحقیق حاضر چنین بیان شد 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 VEGF405CGبه محرکهای محیطی و تنظیم میزان بیان آن، نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی دیابت ایفا نماید. با توجه به نقش ضعیف تر عوامل ژنتیکی در دیابت در مقایسه با سایر عوارض دیابت ، یافته های این مطالعه حاکی از وزن و اثر قابل‌ملاحظه ساز و کارهای وابسته به ساختمان ژن VEGF405CG در بروز دیابت دارد.

با توجه به بررسی ژن VEGF405CGدر این مطالعه، اگرچه این ژن یکی از ژن‌های مهم در ایجاد دیابت نوع ۲ است، اما در استان مازندران نتایج قابل توجهی به همراه نداشته است که برای رسیدن به نتایج بهتر نیاز به دامنه وسیع‌تری از نمونه‌هاست. با توجه به بررسی ژن VEGF405CGدر این مطالعه و بررسی پژوهش‌های انجام شده در داخل و خارج کشور، اگرچه این ژن یکی از ژن‌های مهم در ایجاد دیابت نوع ۲ است، اما در استان مازندران نتایج قابل توجهی به همراه نداشته است که برای رسیدن به نتایج بهتر نیاز به دامنه وسیع‌تری از نمونه‌ها داریم.

منابع

۱ـ اسکافی ثابت ا.، ۱۳۹۱. آنالیز ژن MnsoD در زنان مبتلا به سقط خودبخودی، پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، ۷۷ صفحه.

۲ـ بوترابی ض.، ۱۳۸۱. تاریخچه دیابت، مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید صدوقی یزد، سال دهم، ضمیمه شماره چهارم، صفحات ٦ـ۳.

۳ـ صفرپور م.، ابراهیمی ا.، دانش پور م.س.، ۱۳۹٤. از ژنوم تا ژن: مروری بر ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی موثر بر بروز بیماری دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه

www.SID.ir

علوم پزشکی تهران، دوره ۷۳، شماره ۹، صفحات ٦١٥-٦٢٣.

٤ـ عسلی سالک معلمی ف.، ۱۳۹۲. آنالیز ژن MnsoD و GPx1 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد، دانشگاه گیلان، ٨٦ صفحه.

٥ـ فرزدی‌حقیقی س.ف، ۱۳۹۲. بررسی پلی‌مورفیسم ژن-های MnsoD وVEGF در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد، دانشگاه گیلان، ۱۰۳ صفحه.

٦- قاسمی م.، حبیبی‌پور، ر.، کشاورز کیاسرایی پ.، ۱۳۹۰. پیوستگی واریانت E23K ژن KCNJ11 با گسترش دیابت نوع ۲ در افراد چاق شمال ایران، مجله غدد درون-ریز و متابولیسم ایران. دوره ۱۳، ضمیمه شماره ٦، صفحات ٦٧٣-٦٨٠.

7- Jayakumar A.,_2011. Greenspan's basic & clinical endocrinology, 9th ed, New York: McGraw-Hill Medical, 880 p.

8- Kumar Vinay; Fausto, Nelson; Abbas, Abul K.; Cotran, Ramzi S., Robbins Stanley L., 2005. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (7th ed.). Philadelphia, Pa.: Saunders. pp. 1194–1195.

9-Mikel Donazar-Ezcurra & Cristina López-del Burgo and Maira Bes-Rastrollo (2017) Donazar-Ezcurra et al. BMC Pregnancy and Childbirth. "Primary prevention of gestational diabetes mellitus through nutritional factors: a systematic review"

Archive of SID

www.SID.ir