


## 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<sup>1\*</sup> , Ali Mohammad Forough mand<sup>1</sup>, Mehdi Poormehdi Brogeni<sup>2</sup>, Peyman Paiami<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Genetics, School of Science, Ahvaz Chamran University, Ahvaz, Iran.

<sup>2</sup> Department of Health Food, School of Veterinary Medicine, Ahvaz, Iran.

<sup>3</sup> 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 (OR=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.

## مقاله پژوهشی

## مطالعه همراهی پلی مورفیسم‌های rs290487 و rs12255372 از ژن TCF7L2 با بیماری دیابت نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان

ایمان موسوی نسب<sup>۱\*</sup>، علی محمد فروغمند<sup>۱</sup>، مهدی پورمهدی<sup>۲</sup>، سید پیمان پیامی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران  
<sup>۲</sup> گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران  
<sup>۳</sup> 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 - 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 پروگلوکاکگون روده‌ای می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی همراهی دو پلی مورفیسم rs12255372(G/T) و rs290487(C/T) از ژن TCF7L2 با بیماری دیابت ملیتوس نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان است. روش کار: 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 پلی مورفیسم‌های مورد نظر، دو روش PCR-RFLP و TETRA ARMS-PCR بکار برده شد.

**یافته‌ها:** در مقایسه فراوانی ژنوتیپ TT در دو گروه بیمار و سالم، نتایج همراهی معناداری بین پلی مورفیسم rs12255372 با بیماری دیابت نوع ۲ نشان دادند. (P=۰/۰۰۵، OR=۴/۱۲، %۹۵CI=۱/۵۵-۱۰/۵۵). فراوانی ال T نیز در بین دو گروه به‌طور معناداری تفاوت داشت (%۹۵CI=۱/۱۲-۲/۵۳، %۱/۶۹=OR، P=۰/۰۲). در موقعیت پلی مورفیسم rs290487 هیچ‌گونه تفاوت ژنوتیپی و اللی بین افراد بیمار و شاهد مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** فراوانی ژنوتیپ TT و همچنین ال T از پلی مورفیسم rs12255372 در بین دو گروه نشان می‌دهد که وجود دو ال T از این پلی مورفیسم، افزایش خطر برای ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ را در جمعیت عرب خوزستان ممکن است به‌دنبال داشته باشد. به نظر می‌رسد که پلی مورفیسم 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 پلی مورفیسم‌های rs12255372 و rs290487 از ژن TCF7L2 با بیماری دیابت نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - 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 - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتو 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 سکنه‌های 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 به حال 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 نسبتاً 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 پلی مورفیسم برخی لوکوس‌ها با بروز دیابت نوع ۲ ثابت گردیده است. Grant و همکاران در سال ۲۰۰۶ برای اولین بار همراهی میکروستلایت DG458S10 واقع در ایترون ۳ ژن TCF7L2 و دیگر واریانت‌های این ژن را در جمعیت‌های ایسلند، دانمارک و آمریکا با دیابت ملیتوس نوع ۲ 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 پلی مورفیسم‌های ژن TCF7L2 را با بیماری دیابت نوع ۲ در جوامع مختلفی مورد بررسی قرار داده و نتایج متفاوتی را نشان دادند (۱۱). این مطالعه برای نخستین بار به بررسی همراهی پلی مورفیسم‌های

rs12255372 و rs290487 ژن TCF7L2 با دیابت نوع ۲ در قوم عرب استان خوزستان می‌پردازد.

## روش کار

در این مطالعه مورد شاهی مجموعاً 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 نوع ۲ در خود و خویشاوندان درجه یک خود نداشتند نیز، پرسشنامه‌هایی مشابه گروه بیمار تهیه شد. ضمناً تمامی افراد هر دو گروه بیمار و کنترل، دارای قومیت عرب و ساکن استان خوزستان بودند. از افراد بیمار و سالم حدوداً ۵-۳ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری و در فریزر با دما<sup>۰</sup>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 پلی مورفیسم 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<sup>۰</sup>۹۴ سانتیگراد به مدت ۴ دقیقه و ۳۵ چرخه شامل: دمای تقلیب<sup>۰</sup>۹۴ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه، دمای اتصال<sup>۰</sup>۶۶ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه، دمای طویل‌سازی اولیه<sup>۰</sup>۷۲ سانتیگراد به مدت ۳۵ ثانیه و در نهایت طویل‌سازی ثانویه در دمای<sup>۰</sup>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<sup>۰</sup>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 پلی مورفیسم rs290487 C/T در افراد، توسط تکنیک TETRA ARMS PCR صورت گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده به قرار زیر بودند:

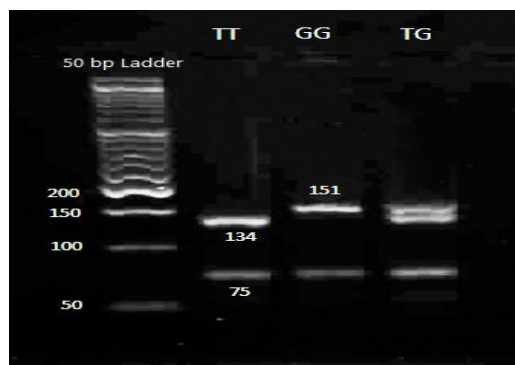
(Outer forward): 5'-

ATCTGAACAGCTTCCCAATCTGCTCA- 3'

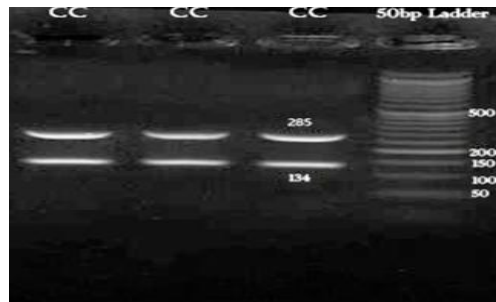
به مدت ۱۰ دقیقه صورت گرفت. محصولات بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده شدند. و در این مورد نیز ژنوتیپها بر اساس حضور یا عدم حضور توالی تکثیر شده هدف مشخص شدند (شکل ۲). کلیه آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS (version 16; SPSS INC., Chicago, USA) انجام گرفت. تحلیل داده‌ها با آزمون مربع کای، رگرسیون لجستیک و آزمون Mann-Whitney انجام گرفت. در این مطالعه  $P < 0.05$  از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

(Outer reverse): 5'-  
CCAACCAAGTACATTAGCCAGGACAG- 3'  
(forward inner): 5'-  
AACCCAGTACAAAATCATGGTGACACAAC- 3'  
(Reverse inner): 5'-  
GATCAAACACCTTTTCTCATTTTCAATTTTCCA- 3'

برنامه PCR برای این پلی مورفیسم به صورت دمای تقلیب اولیه  $95^{\circ}$  سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه و  $33$  چرخه شامل: دمای تقلیب  $94^{\circ}$  سانتیگراد به مدت  $30$  ثانیه، دمای اتصال  $64^{\circ}$  سانتیگراد به مدت  $30$  ثانیه، دمای طولی سازی اولیه  $72^{\circ}$  سانتیگراد به مدت  $30$  ثانیه و در نهایت طولی سازی ثانویه در دمای  $72^{\circ}$  سانتیگراد



شکل ۱: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات RFLP پلی مورفیسم rs12255372 بر روی ژل آگارز ۱/۵ نمونه هموزیگوت TT دارای دو باند با سایزهای ۷۵ و ۱۳۴ جفت بازی، نمونه هموزیگوت GG دارای دو باند با سایزهای ۷۵ و ۱۵۱ و نمونه هتروزیگوت TG دارای هر سه باند ۷۵، ۱۳۴ و ۱۵۱ می باشد.



شکل ۲: نتایج مربوط به الکتروفورز محصولات TETRA ARMS PCR پلی مورفیسم rs290487 بر روی ژل آگارز ۱/۵ نمونه‌ها همگی ژنوتیپ CC داشته و دارای باند اختصاصی ال C با سایز ۱۳۴ جفت بازی و باند کنترل با سایز ۲۸۵ جفت بازی می باشند.

جدول ۱: ویژگی‌های کلینیکی افراد مورد مطالعه

P-Value	شاهد (%)	بیمار (%)	متغیرها
۰/۲۸	۴۳/۵۴ (۴۴/۳-۵۵/۷)	۵۳/۴۷ (۵۳-۴۷)	جنسیت: زن/ مرد
۰/۰۰۲	۵۶/۶۳ ± ۷/۴۴	۸/۹۳ ± ۵۱/۸۹	سن
۰/۰۰۱	۴/۳۵ ± ۲۶/۳۶	۴/۸۵ ± ۲۸/۵۴	BMI, kg/m <sup>2</sup>
> ۰/۰۰۰۱	۶/۵۱ ± ۹۱/۳۶	۷۶/۳۷ ± ۱۷۳/۷۶	FBG, mg/dL
۰/۷۲	۵۵/۱۸ ± ۱۸۷/۵۷	۴۸/۰۷ ± ۱۸۶/۲۶	TC, mg/dL
۰/۰۰۳	۶۳/۸۴ ± ۱۳۰/۳۶	۵۹/۶۸ ± ۱۵۳/۲۹	TG, mg/dL

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

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپی و الی پلی مورفیسیم های rs12255372 و rs290487

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

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

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

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

## یافته‌ها

به عنوان یکی از مشکلات سلامت و اقتصاد جوامع بشری تلقی شود (۱). اگرچه مکانیسم بیماری ناشناخته است اما فاکتورهای محیطی و واریانت‌های ژنتیکی به عنوان 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 در حالی که این نرخ در افراد با تحمل کاهش یافته نسبت به گلوکز، ۲/۸ در هر ۱۰۰۰ بیمار و در دیابت نوع ۲، چهار برابر افراد طبیعی است (۱۴). پیش‌بینی می‌گردد که افزایش شیوع در کشورهای در حال توسعه و افزایش شیوع 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 پلی مورفیسیم‌های با ریسک خطر برای بیماری دیابت نوع ۲ این ژن، در مناطق ایترونی قرار گرفته‌اند. همین امر فهم مکانیسم عمل این واریته‌ها را

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 ال‌ها در افراد دو گروه در موقعیت rs12255372 با هم مقایسه شدند (جدول ۲). نتایج حاصل از آنالیز نشان می‌دهد که فراوانی ژنوتیپ TT در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نسبت به افراد غیر مبتلا تفاوت معناداری دارد (۱۰/۵۵- P=۰/۰۰۵، OR=۴/۱۲، ۹۵%CI=۱/۵۵-۱۰/۵۵). در فراوانی ال T در بیماران نسبت به افراد سالم به چشم می‌خورد (P=۰/۰۰۲، OR=۱/۶۹، ۹۵%CI=۱/۱۲-۲/۵۳). این یافته‌ها می‌توانند وجود یک فاکتور خطر را برای ال T در موقعیت rs12255372 در جمعیت مورد مطالعه پیش‌بینی کنند. همچنین جهت بررسی بیشتر و شناخت ارتباط این پلی مورفیسیم 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 پلی مورفیسیم و پارامترهای مزبور وجود ندارد (جدول ۳). در موقعیت پلی مورفیسیم rs290487 تمامی افراد دو گروه تنها الگوی ژنوتیپی CC را نشان دادند. ژنوتیپ CT یا TT در هیچ‌کدام مشاهده نشد (جدول ۲).

## بحث

شیوع روزافزون، سیر طبیعی پیشرونده و عوارض ناشی از بیماری دیابت نوع ۲ همگی باعث شده است که این بیماری

چین و ژاپن صورت گرفت ولی نتایج، عدم همراهی معنادار این پلی مورفیسیم با بیماری را نشان داد (۲۳،۲۴). در ایران بررسی پلی مورفیسیم rs290487 و بیماری دیابت نوع ۲ تاکنون تنها در قوم کرد صورت گرفته است. نتایج حاصله حاکی از معنادار بودن این پلی مورفیسیم با بیماری در این قوم می باشد (۲۱).

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از اطلاعات به دست آمده در این مطالعه، نشان داد که وجود دو الیل T از پلی مورفیسیم rs12255372 می تواند به عنوان ریسک خطر برای ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ در جمعیت عرب خوزستان به حساب آید. در مقابل، در تایید با دیگر مطالعاتی که در برخی جمعیت های چین و ژاپن صورت گرفته (۲۳،۲۴) پلی مورفیسیم rs290487 هیچ گونه همراهی را با بیماری مذکور در این جمعیت نشان نداد.

### قدردانی

بدین وسیله از حمایت های مسئولان محترم آزمایشگاه بیمارستان ولیعصر خرمشهر و بیمارستان گلستان اهواز که زمینه های لازم جهت انجام این پژوهش را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاری می شود. مقاله برگرفته از پایان نامه به شماره ۹۴۱۰۲۸۵ می باشد.

### References

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Grant S, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu, 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
- 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
- Todd J F, Bloom S R. Incretins and other peptides in the treatment of diabetes. *Diabet Med* 2006; 24(3): 223-232. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02071.x
- 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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