مجله دیابت و لیپید ایران. مهر- آبان ۱۳۹۰؛ دوره ۱۱ (شماره ۱) ۶۷-۶۰

بررسی همراهی پلی‌مورفیسم R325W ژن SLC30A8 با دیابت بارداری

سمانه عنایتی[۲،۱]، آرش حسین‌نژاد*[۲]، فیروزه بیرامی جمال[۳]، ژیلا مقبولی[۲]

چکیده

مقدمه: دیابت بارداری، یک اختلال هتروژن است که فاکتورهای مختلف محیطی و ژنتیکی در تعامل با یکدیگر مسبب آنند. به دلیل طبیعت هتروژنی که دیابت و دیابت بارداری دارند، ریسک الل‌ها یا ژن‌های مختلفی ممکن است در انواع مختلف دیابت و دیابت بارداری نقش داشته باشند. هدف از این مطالعه بررسی همراهی واریانت دیابتوژنیک R325W ژن SLC30A8 با دیابت بارداری و عوامل خطر ساز آن می‌باشد.

روش‌ها: این مطالعه از نوع مورد- شاهد است. پلی‌مورفیسم R325W ژن SLC30A8 (rs13266634) با استفاده از PCR-RFLP در ۱۱۴ زن نرمال و ۸۷ زن با دیابت بارداری تعیین ژنوتیپ گردید. توزیع ژنوتیپی و فنوتیپ‌های مربوط به دیابت بارداری بین بیماران دیابت بارداری و کنترل ارزیابی گردید.

یافته‌ها: پلی مورفیسم R325W ژن SLC30A8 به طور معنی‌داری (P=۰/۰۰۶) با خطر دیابت بارداری ارتباط داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه پیش رو نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژن SLC30A8 از جمله عوامل ژنتیکی است که با نسبت شانس ۳/۱۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸/۱۹- ۱/۲۳) می‌تواند در افزایش خطر دیابت بارداری سهیم باشد. با وجود بالاتر بودن میزان مقاومت به انسولین و غلظت قند خون ناشتا در ژنوتیپ CC نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها، اما اختلاف معنی‌داری بین پارامترهای بیوشیمیایی مورد سنجش و این پلی‌مورفیسم مشاهده نشد.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، ژن SLC30A8، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)

چکیده انگلیسی این مقاله در مجله Clinical Biochemistry چاپ شده است:

Clinical Biochemistry, Volume 44, Issue 13, Supplement, September 2011, Page S132

۱- دانشکده علوم پایه، واحد علوم تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

۲- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- پژوهشگاه ملی زیست فناوری و مهندسی ژنتیک

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ ، پست الکترونیک: ahosseinnezhad@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۹۰/۰۵/۰۹ **تاریخ درخواست اصلاح: ۹۰/۰۶/۱۱** **تاریخ پذیرش: ۹۰/۰۶/۲۶**

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

دیابت بارداری یک اختلال هتروژن است که فاکتورهای مختلف محیطی و ژنتیکی در تعامل با یکدیگر مسبب آنند. مطالعات نشان داده‌اند که دیابت بارداری دارای برخی ویژگی‌های ژنوتیپی و فنوتیپیی مشترک با دیگر انواع دیابت از جمله دیابت نوع ۱، نوع ۲ و MODY است [۱،۲]. دیابت بارداری و دیابت نوع ۲ زمینه‌های پاتوفیزیولوژیک مشترک دارند که از آن جمله نقص عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین است [۳،۴]. به علاوه، در زنان با سابقه دیابت بارداری خطر ابتلا به دیابت نوع دو در طول زندگی بیشتر خواهد بود. از این رو به احتمال قوی دیابت نوع دو و دیابت بارداری ریشه‌های ژنتیکی یکسانی دارند [۶-۳]. اگرچه، به دلیل طبیعت هتروژنی که دیابت و دیابت بارداری دارند، ریسک الل‌ها یا ژن‌ها مختلفی ممکن است در انواع مختلف دیابت و دیابت بارداری نقش داشته باشند[۷].

دیابت نوع ۲ یک بیماری چند عاملی است و عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی در آن دخیل هستند. اخیراً در مطالعات گسترده ژنومی (GWA)[1] مشخص شده که تنوع در ژن SLC30A8[2] با دیابت نوع دو و صفات کمی مرتبط با دیابت همراهی دارد [۲۰-۸]. ژن SLC30A8 کد کننده یک ترنسپورتر روی است که در انباشتن روی در وزیکل‌های ذخیره‌ای انسولین در مسیر ترشح انسولین درگیر است [۲۱]. ژن SLC30A8 واقع در کروموزوم 8q24.11، منحصراً در پانکراس و به طور اختصاصی و در سطح بالا در سلول‌های بتای پانکراس بیان می‌شود [۲۲]. این ژن کد کننده عضو ۸ پروتئن ناقل روی (ZnT-8) که در گرانول‌های ترشحی انسولین قرار می‌گیرند [۲۳] و در بلوغ نهایی انسولین، ذخیره و ترشح انسولین از سلول‌های بتا اهمیت دارد [۲۸-۲۲،۲۴].

از آنجایی که دیابت بارداری در اغلب موارد به دیابت نوع ۲ ختم می‌گردد، لذا بنظر می‌رسد با توجه به محدودیت مطالعات انجام شده در زمینه ژنتیک مرتبط با دیابت بارداری [۲۹، ۳۰]، بررسی واریانت‌های مرتبط با دیابت نوع دو در رابطه با دیابت بارداری توجیه مناسبی داشته باشد. به این منظور هدف از این مطالعه ارزیابی فراوانی پلی‌مرفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP)[3] rs13266634 در ژن SLC30A8، که منجر به تغییر رزیدوی آرژنین (R) ۳۲۵ به تریپتوفان (W) (R325W) می‌شود، در بیماران مبتلا به دیابت بارداری و مقایسه فراوانی آن با افراد سالم می‌باشد.

روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه و اندازه‌گیری‌های آنتروپومتریک

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی می‌باشد. نمونه‌های مورد (دیابت بارداری) از بانک دیابت بارداری پژوهشکده غدد و متابولیسم بیمارستان شریعتی مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌های شاهد از زن باردار مراجعه کننده به درمانگاه پره ناتال بیمارستان شماره ۲ تامین اجتماعی که بر اساس معیار Sullivan و Mahan، برای غربالگری دیابت بارداری، سالم تشخیص داده شده بودند، جمع‌آوری شد. از این میان ۲۰۱ زن باردار (۸۷ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۱۱۴ زن با بارداری طبیعی) وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه تکمیل فرم رضایت‌نامه، عدم ابتلا به دیابت پیش از بارداری و عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن (مانند بیمارهای قلبی- عروقی، کبدی، کلیه و التهابی، هپر لیپیدمی و پلی کیستیک) بودند. تشخیص دیابت بارداری با روش عمومی غربالگری دیابت بارداری صورت گرفت. در ابتدا افراد رضایت‌آگاهانه خود برا شرکت در مطالعه را به صورت کتبی اعلام کردند. پروتکل اخلاقی مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات متابولیسم و غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران (EMRC)[4] تائید شد. افراد در ابتدای ورود به مطالعه، مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند. این ارزیابی‌ها شامل ثبت مشخصات کامل، سن بارداری در هنگام ارزیابی، تعداد زایمان، تعداد فرزندان، تعداد سقط جنین و مرده‌زایی، سوابق بیماری‌های قبلی و داروهای خوراکی، سابقه بیماری دیابت در بستگان،

1- Genomic wide association
2- SLC30A8: solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8

3- Single Nucleotide Plimorfism
4- Endocrinology and metabolic research center

Archive of SID

www.SID.ir

اندازه‌گیری وزن (حداقل لباس و با دقت ۰/۱ کیلوگرم)، قد (بدون کفش و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر)، فشار خون سیستولی و دیاستولی (فرد ۵ دقیقه قبل از انجام تست به حالت نشسته و پاها بر روی سطح صاف قرار گرفت و ۳۰ دقیقه قبل قهوه و چای مصرف نکرده بود و سنجش با استفاده از اسفیگمومانومتر صورت گرفت) می‌باشد. برای تمام بیماران نمایه توده بدنی (BMI)[1] از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) ثبت گردید.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی و غربالگری

نمونه‌گیری از خون وریدی صورت گرفت. نمونه خون کامل فرد در لوله‌های حاوی EDTA جهت بررسی‌های ژنتیکی و ۵ میلی‌لیتر از خون در لوله‌های حاوی ژل جدا کننده سرم، به منظور انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی جمع‌آروری شد. برای غربالگری دیابت بارداری ابتدا در هفته ۲۴- ۲۸ بارداری آزمون GCT[2] انجام شد که یک ساعت پس از دریافت ۵۰ گرم گلوکز خوراکی غلظت گلوکز خون سنجیده می‌شود. GCT بیشتر از $130\ mg.dl^{-1}$ به عنوان GCT مختل در نظر گرفته شده و برای تشخیص قطعی دیابت بارداری آزمون تحمل گلوگز خوراکی (OGTT)[3] ۱۰۰ گرمی در یک نوبت دیگر انجام می‌شد به این ترتیب که پس از دریافت ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی در مقاطع زمانی صفر، یک، دو و سه ساعتی غلظت گلوکز خون ارزیابی می‌شود. در این ارزیابی بر طبق معیار Sullivan و Mahan سطح گلوکز به ترتیب در مقاطع زمانی صفر، یک، دو و سه ساعتی مساوی یا بیشتر ۹۵، ۱۸۵، ۱۵۵ و $140\ mg.dl^{-1}$ به عنوان دیابت بارداری تشخیص داده می‌شد. سطح گلوکز سرم با روش آنزیماتیک GOD/PAP توسط کیت Randox و دستگاه خوانشگر Hitachi 902 ارزیابی شد.

1- Body Mass Index
2- Challenge Glucose Test
3- Oral Glucose Tolerance Test

ارزیابی‌های ELISA[4]

ارزیابی سطح سرمی انسولین توسط کیت DRG human Insulin ELISA با حساسیت $1/76\ \mu IU.ml^{-1}$ به ترتیب با ضریب تغییرات درون گروهی[5] و بین گروهی[6] ۲/۱۹٪ و ۴/۴٪ صورت گرفت.

محاسبه شاخص‌های مقاومت و حساسیت به انسولین

برای بیان کمی میزان مقاومت به انسولین از مدل ارزیابی هموستاز انسولین (HOMA-IR)[7] استفاده شد [۳۱]. HOMA-IR برابر است با غلظت گلوکز ناشتای خون (mg/dl) در غلظت انسولین ناشتا خون (µU/ml) تقسیم بر ۴۰۵.

برای بیان کمی میزان حساسیت انسولینی بدن از ایندکس کنترل حساسیت انسولینی (QUIKI)[8] که از معکوس مجموع لگاریتم انسولین ناشتا (µU/ml) و غلظت گلوکز ناشتای خون (mg/dl) بدست می‌آید، استفاده می‌شود [۳۲].

ارزیابی‌های ژنتیکی

DNA ژنومی با استفاده از کیت استخراج DNA با نام تجاری (QIAGENkit Inc. Valencia, FlaxiGen, CA) استخراج گردید تا زمان انجام واکنش‌های PCR در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای تعیین ژنوتیپ ژن SLC30A8 در ناحیه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs13266634 از کیت PCR-RFLP طراحی شده توسط نویسندگان استفاده شد. توالی پرایمرهای پیشرو و پیرو طراحی شده به منظور تکثیر ناحیه مورد نظر به ترتیب به صورت بودند.

5'- GGACAGAAAGAGTTCCCATAGCG-3'
5'-ATAGCAGCATGTTTGAAGGTGGC -3'

محصولات PCR پس از انکوباسیون با آنزیم محدودالاثر ER0511 بر روی ژل آگارز ۳٪ که با سایبر DNA safe stain رنگ‌آمیزی شده بود مورد بررسی قرار گرفت. افراد با ژنوتیپ CC دارای قطعات 234bp و 195bp نمونه‌های

4- Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay
5- Intra Assay Variation
6- Inter Assay Variation
7- Homeostasis model assessment- Insulin Resistance
8- Quantitative insulin sensitivity check index

Archive of SID

www.SID.ir

افراد با ژنوتیپ TT دارای قطعات 429bp و نمونه‌های افراد با ژنوتیپ هتروزیگوت CT دارای قطعات 234bp و 195bp و 429bp بودند. برای بررسی اعتبار روش RFLP به کار رفته، ۱۵ درصد نمونه‌ها تعیین توالی شد که با نتایج حاصل از RFLP همخوانی داشت.

آنالیز آماری

متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار و متغییرهای کیفی به صورت درصد گزارش شدند. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه Student t-test independent به کار گرفته شد. برای مقایسه صفات کیفی از آزمون chi-square استفاده شد. به علاوه با استفاده از تست ANOVA تاثیر حضور ژنوتیپ‌ها بر متغیرهای بررسی شد. در نهایت با مدل رگرسیون لوجستیک توزیع ژنوتیپی و صفات کمی آنالیز شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه در کل ۲۰۱ زن باردار شامل ۸۷ نفر با دیابت بارداری و ۱۱۴ نفر سالم بود. میانگین سنی و شاخص توده بدنی در گروه بیمار به ترتیب ۵/۹۱± ۲۷/۳۶ و ۵/۷۳± ۲۶/۳۴ و در گروه سالم به ترتیب ۵/۲۹± ۲۶/۶ و ۵/۱۲± ۲۵/۴۶ می‌باشد. ویژگی‌های دموگرافی و بیوشیمیایی دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. اختلاف معنی‌داری بین سن، تعداد بارداری، شاخص توده بدنی، C-peptid، گلوکز، OGTT و میزان مقاومت به انسولین (HOMA) یافت نشد، اما مقدار قند خون ناشتا، GCT و تعداد زایمان به طور معنی‌داری در گروه دیابت بارداری بیشتر بود و میزان حساسیت به انسولین (QUIKI) به طور معنی‌داری در گروه کنترل بیشتر از دیابت بارداری بود. فراوانی ژنوتیپی rs13266634 ژن SLC30A8 در دو گروه دیابت بارداری و سالم در جدول ۲ نشان داده شده است. ژنوتیپ TT در گروه دیابت بارداری (۱۷/۲٪) نسبت به شاهد (۶/۱٪) افزایش معنی‌داری دارد (P=۰/۰۱)، همچنین نسبت شانس برای ژنوتیپ TT در افراد با دیابت بارداری ۳/۱۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۸/۱۹– ۱/۲۳) می‌باشد.

جدول ۳ مشخصات افراد نسبت به ژنوتیپ‌ها را نشان می‌دهد. اختلاف آماری معنی‌داری در هیچ یک از متغیرها بین ژنوتیپ‌های مختلف مشاهده نشد، به این معنا که واریانت‌های ژنوتیپ مورد بررسی بر هیچ یک از متغییرهای این مطالعه تاثیرگذار نیست.

جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافی و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه

متغییرها*	گروه کنترل(n=۱۱۴)	گروه دیابت بارداری (n=۸۷)
سن (سال)	۲۶±۵	۲۷±۵
تعداد زایمان**	۰/۶±۰/۷	۱/۲۹±۰/۹
تعداد بارداری	۱/۴۸±۱	۲۹/۱±۱
شاخص توده بدنی ($Kg.m^{-2}$)	۲۵/۴±۵	۲۶/۳±۵/۷
انسولین ناشتا ($mIU.L^{-1}$)	۲۰/۸±۲۲	۱۷/۴±۱۶/۹
C peptide	۲/۷۵±۲/۸	۲/۴±۳
FBS(**$mg.dl^{-1}$)**	۸۹/۸۸±۱۰	۹۳±۱۲
GCT50g(**$mg.dl^{-1}$)**	۱۱۸±۳۷	۱۲۸±۴۴
OGTT100g(1h)($mg.dl^{-1}$)	۱۴۲/۶±۵۰/۶	۱۴۹±۶۸
OGTT100g(2h)($mg.dl^{-1}$)	۱۲۰/۷±۴۶	۱۲۷±۶۶
OGTT100g(3h)($mg.dl^{-1}$)	۹۱±۴۲	۹۰/۸±۵۲/۹
HOMA	۴/۲±۴/۵	۳/۶±۴/۴
QUIKI**	۱/۴±۰/۵	۰/۶±۰/۳

*کلیه متغییرها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند.

** اختلاف معنادار بود (P< ۰/۰۵)

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲- فراوانی ژنوتیپ ژن SLC30A8 در ناحیه rs13266634 در دو گروه دیابت بارداری و کنترل

ژنوتیپ	گروه کنترل(n=۱۱۴)	گروه دیابت بارداری (n=۸۷)
TT	٪۶/۱	٪۱۷/۲
TC	٪۴۲/۱	٪۲۹/۹
CC	٪۵۱/۸	٪۵۲/۹

جدول ۳- وضعیت آنتروپومتری و بیوشیمیایی جمعیت مورد بررسی براساس ژنوتیپ rs13266634

متغییرها *	ژنوتیپ rs13266634		
	CC	TC	TT
شاخص توده بدنی($Kg.m^{-2}$)	۲۶/۱±۵/۲	۲۶/۱±۵/۸	۲۸/۴±۵/۶
HOMA	۵/۳۵±۵/۹۹	۳/۶۳±۳/۲۱	۲/۹۱±۲/۹
QUIKI	۱/۴۰±۰/۶۵	۱/۳۳±۰/۵۰	۰/۹۹±۰/۶
FBS($mg.dl^{-1}$)	۹۲/۲۴±۱۳/۲۱	۹۰/۲۵±۷/۶۷	۹۰/۹±۹/۵۶
GCT50g	۱۲۳/۵۲±۴۲/۷۵	۱۱۷/۳۸±۳۶/۱۰	۱۲۶/۰۹±۴۰/۹۳
GTT100(0)	۸۰/۸۸±۴۱/۶۸	۶۷/۶۸±۴۲/۹۵	۶۸/۳۷±۳۱/۱۹
GTT100(1h)	۱۴۷/۲۵±۶۱/۶۸	۱۲۹±۷۵/۸۵	۱۳۷/۸۷±۶۴/۷۱
GTT100(2h)	۱۳۱/۰۷±۶۲/۵۵	۱۱۲/۲۵±۷۱/۸۶	۱۲۵±۶۱/۸۹
GTT100(3h)	۹۹/۲۵±۹۴/۵۳	۷۷/۰۵±۵۱/۳۱	۷۰/۶۲±۴۴/۸۶
تعداد فرزند	۰/۳۹±۱/۰۱	۰/۸۷±۰/۸۶	۱/۳۳±۱/۱۱
تعداد بارداری	۱/۵۳±۱/۳	۱/۵±۱/۱۶	۱/۶۶±۱/۱۱
تعداد زایمان	۰/۸۹±۱/۳	۰/۷۸±۰/۸۲	۱/۰۸±۱/۳۱
تعداد سقط	۰/۲۲±۰/۵۴	۰/۲۱±۰/۵	۰/۰۹±۰/۳
سن	۲۷/۱۹±۵/۷۴	۲۶/۶۹±۵/۵۱	۲۷/۷۷±۷/۳۹

*کلیه متغییرها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده اند.

** اختلاف معنادار بود (P< ۰/۰۵)

بحث

در این مطالعه، اثر ژنتیکی پلی‌مورفیسم R325W (rs13266634) ژن SLC30A8، که بر اساس مطالعات GWA، با دیابت نوع دو همراهی دارد [۳۳، ۳۴، ۱۳،۱۶]، بر دیابت بارداری بررسی و مشخص شد این پلی‌مورفیسم با دیابت بارداری در جمعیت مورد بررسی نیز همراهی دارد.

مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که ارتباط این پلی‌مورفیسم را با میزان حساسیت به انسولین ارزیابی می‌کند. در این مطالعه شاخص QUIKI بین دو گروه دیابت بارداری و سالم تفاوت معنی‌داری دارد که نشان می‌دهد حساسیت به انسولین در افراد سالم به طور قابل توجه‌ای بیشتر از افراد با دیابت بارداری است. در میان ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم R325W، تفاوت معنی‌داری برای حساسیت به انسولین مشاهده نشد. در مطالعه حاضر شیوع ژنوتایپ‌های TT، TC و CC در گروه دیابت بارداری جمعیت به ترتیب ٪۱۷/۲، ٪۲۹/۹ و ٪۵۲/۹ و در گروه شاهد به ترتیب ٪۶/۱، ٪۴۲/۱ و ٪۵۱/۸ می‌باشد. ژنوتیپ‌ها در این مطالعه در دو گروه فاقد الل C (TT) و دارای الل C (TC, CC) قرار گرفت. آنالیز این دو گروه نشان داد که ژنوتایپ گروه فاقد الل C در گروه دیابت بارداری (٪۱۷/۲) نسبت به شاهد (٪۶/۱) افزایش معنی‌داری دارد (P=۰/۰۱). در این مطالعه میانگین مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و غلظت قند خون ناشتا (FBS)، در گروه با ژنوتیپ CC بیشتر از دو ژنوتیپ TT و TC می‌باشد، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبود، اما ممکن است

Archive of SID

www.SID.ir

با حجم نمونه بالاتر به نتایج بهتر و معنادارتری در این زمینه برسیم.

Cho و همکارانش شیوع ژنوتایپ‌های TT، TC و CC را در گروه دیابت بارداری جمعیت کره‌ای مورد مطالعه خود به ترتیب ۱۴/۶٪، ۴۳/۲٪ و ۴۲/۲٪ و در گروه شاهد به ترتیب ۱۷/۷٪، ۴۸/۸٪ و ۳۴/۱٪ گزارش کردند [۳۵] و بین این پلی‌مورفیسم و دیابت بارداری ارتباط معنی‌داری یافتند (P=۰/۰۰۵). یافته‌های حاصل از مطالعه آنها ارتباط معناداری بین این پلی‌مورفیسم و مقاومت به انسولین نشان نداد که مشابه یافته‌های حاصل از این مطالعه می‌باشد.

نتایج این مطالعه و مطالعات پیشین نشان می‌دهد که SLC30A8 یکی از ژن‌های مستعد برای دیابت بارداری است.

تصور بر این است که روی یک فلز مهم برای ذخیره و ترشح انسولین است [۳۶]. هموستاز روی با جذب و خروج روی توسط پرتئین‌های ناقل اختصاصی تنظیم می‌شود. انسولین در گرانول‌های ترشحی به صورت هگزامرهای بلوری متصل به ۲ یون روی ذخیره می‌شود [۳۶، ۳۷]. روی احتمالاً در پایداری هگزامر انسولینی و تنظیم ترشح گلوکاگون در سلول‌های بتا با عملکرد پاراکرین نقش دارد [۳۸، ۳۹]. جایگاه پلی‌مورفیسم SLC30A8 در ناحیه C- ترمینال ساختار پروتئین قرار گرفته است. rs1326634 SNP منجر به یک جهش ناهمسان[1] می‌شود چراکه تغییر نوکلئوتید از C به T سبب تغییر اسید آمینه موقعیت ۳۲۵ از آرژنین (R) به تریپتوفان (W) می‌شود. این پلی‌مورفیسم ممکن است بر روی اصلاحات پس از ترجمه دمین C- ترمینال ZnT-8 اثر گذارد. تا به امروز اطلاعات در مورد پروتئین‌های میانکش کننده با ناقل روی یا واکنش‌های فسفوریلاسیون در دمین داخل سلولی C- ترمینال در همه اعضای زیر خانواده ZnT وجود ندارد. جالب توجه است که توالی اسید آمینه‌ای (TAASR*DSQVV) موجود در C- ترمینال ZnT-8 جایگاه شناسایی پروتئین کیناز A و C (R-X-S/T) می‌باشد [۴۰]، که با جهش R325W این موتیف خراب می‌شود و احتمالاً از فسفریلاسیون گیرنده جلوگیری می‌کند که می‌تواند در عملکرد ناقل اختلال ایجاد کند. هنوز نیاز به شناخت بهتر تنظیم ZnT و سازوکار مولکولی دقیق آن است.

1- Nonsynonymous mutation

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال تشکر را از پرسنل این مرکز دارند.

Archive of SID

www.SID.ir

مأخذ

1. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21:103–113.
2. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007; 14(5):569-83.
3. McLellan JA, Barrow BA, Levy JC et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in parents of women with gestational diabetes. *Diabetologia* 1995; 38: 693–698.
4. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Metzger and Associates. *Diabetes Care* 2007; 30: S2.
5. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Pre-pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1598–1605.
6. Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 621–625.
7. Jeannet Lauenborg, Niels Grarup, Peter Damm, Knut Borch-Johnsen, Torben Jørgensen, Oluf Pedersen, and Torben Hansen. Common Type 2 Diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1):145–150.
8. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881–885.
9. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, for the Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Meta-analysis of genomewide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40:638–645
10. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, et al . The common PPAR_ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26:76–80.
11. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38:320–323.
12. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic _-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:568-572.
13. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:770–775.
14. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 2007; 39:218-225.
15. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316:1341–1345.
16. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316:1336–1341.
17. The Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT Lund University and Novartis Institutes for BioMedical Research. Genomewide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316:1331-1336.
18. Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A, et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:951-953.
19. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39: 977–983.
20. Smith U**.** TCF7L2 and type 2 diabetes—we WNT to know. *Diabetologia* 2007; 50:5-7.
21. Seve, M., Chimienti, F., Devergnas, S., Favier, A. In silico identification and expression of SLC30 family genes: an expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters' tissue expression. *BMC Genomics* 2004; 5: 32. Note: Electronic Article.

Archive of SID

www.SID.ir

22. Chimienti, F., Devergnas, S., Favier, A., Seve, M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. Diabetes 2004; 53: 2330-2337.
23. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667–1672.
24. Zalewski PD, Millard SH, Forbes IJ, Kapaniris O, Slavotinek A, Betts WH, Ward AD, Lincoln SF, Mahadevan I: Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc. *J Histochem Cytochem* 1994; 42:877–884.
25. Gold G, Grodsky GM: Kinetic aspects of compartmental storage and secretion of insulin and zinc. *Experientia* 1984; 40:1105–1114.
26. Dodson G, Steiner D: The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8:189-194.
27. Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, Garcia-Cuenca R, Vandewalle, B, et al. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *J Cell Sci* 2006; 119:4199–4206.
28. Chimienti F, Favier A, Seve M. ZnT-8, a pancreatic betacell- specific zinc transporter. *Biometals* 2005; 18:313–317.
29. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115:485–491.
30. Robitaille J, Grant AM. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med* 2008; 10:240–250.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and _cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419
32. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: asimple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
33. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445:881– 885, 2007.
34. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316:1341–1345.
35. Cho Y M, Kim T H, Lim S, Choi S H, Shin H D, Lee H K, Park K S, Jang H C. Type 2 diabetes-associated genetic variants discoveredin the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia* 2009; 52:253-261.
36. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. J Am Coll Nutr 1998; 17:109-115.
37. Dodson G, Steiner D: The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* 1998; 8:189-194.
38. Chandra J, Zhivotovsky B, Zaitsev S, Juntti-Berggren L, Berggren PO, Orrenius S. Role of apoptosis in pancreatic β-cell death in diabetes. *Diabetes* 2001; (Suppl. 1): S44 – S47.
39. *Truong-Tran AQ, Carter J, Ruffin RE, Zalewski PD:* The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biometals* 2001; 14: 315-330.
40. Kemp B. E, Pearson R. B. Protein kinase recognition sequence motifs. *Trends in Biochemical Sciences* 1990; 15: 342-346.

Archive of SID

www.SID.ir