Archive of SID

مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال یازدهم، شماره 3، پاییز 1395، صفحات 42-31

آیا بین پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D با ابتلا به سندرم متابولیک و دیابت نوع دو ارتباطی وجود دارد؟ نتایج یک مطالعه مورد-شاهدی

مینا حاجی محمدی[1]، سکینه شب بیدار[2]، تیرنگ رضا نیستانی[3]، ابوالقاسم جزایری[4]، محمد رضا اشراقیان[5]

1- دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

2- استادیار گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

3- نویسنده مسئول: استاد گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، پست الکترونیکی: neytr@yahoo.com

4- استاد گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

5- استاد گروه اپیومیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تاریخ دریافت: 94/2/30 تاریخ پذیرش: 94/6/11

چکیده

سابقه و هدف: نقش احتمالی ژنوتیپ‌های گیرنده ویتامین D در ارتباط با سندروم متابولیک و اجزاء آن هنوز به روشنی مشخص نیست. هدف از مطالعه حاضر ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلوئوتیدی (SNPs) ژن رسپتور ویتامین D (VDR) با سندرم متابولیک (MetS) و دیابت نوع 2(T2D) در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 است.

مواد و روش‌ها: 730 تن (372 نفر مبتلا به دیابت نوع 2 و 358 کنترل) در این مطالعه مورد-شاهدی وارد شدند. پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن VDR، *Apa*I ,*Bsm*I, *Fok*I و*Taq*I با استفاده از روش RFLP تعیین شدند. تفاوت‌های آماری در توزیع ژنوتیپی در بین گروه‌ها با آزمون کای 2 ارزیابی شد. برای محاسبه نسبت شانس، رگرسیون لجستیک با هدف بررسی ارتباط فراوانی ژنوتیپ‌ها بین گروه‌های مختلف با خطر سندرم متابولیک و دیابت نوع 2 استفاده شد.

یافته‌ها: بیشترین فراوانی ژنوتیپ‌ها برای پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی *Apa*I،*Bsm*I و *Taq*I به ترتیب Bb، Aa و TT بودند در حالی که برای *Fok*I ژنوتیپ FF شایع‌تر بود. تست Adjusted χ^2 نشان داد که تفاوتی بین گروه‌ها در فراوانی ژنوتیپ‌های 4 پلی‌مورفیسم ژن VDR در بیماران دیابتی وجود نداشت. بیماران دیابتی با ژنوتیپ Tt به طور معنی‌داری قند ناشتای سرم (FBS) بالاتری را نسبت به ژنوتیپ‌های TT و tt پلی‌مورفیسم *Taq*I نشان دادند (p= 0/009). رگرسیون لجستیک هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ‌های VDR با خطر سندرم متابولیک نشان نداد.

نتیجه‌گیری: شواهدی مبنی براین که پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR نقشی در خطر ابتلا به دیابت نوع 2و سندروم متابولیک در افراد ایرانی دارند، یافت نشد. بررسی‌های بیشتر در قالب مطالعات هم گروهی آینده‌نگر باید صورت گیرد تا ارتباط گسترده ژنوم را برای ارزیابی اثر مستقیم این پلی‌مورفیسم‌ها بر دیابت نوع 2 مشخص گردد.

واژگان کلیدی: گیرنده ویتامین D، پلی‌مورفیسم، ژن، دیابت نوع 2، سندرم متابولیک

• مقدمه

دیابت نوع 2 ویژگی پیچیده، چند بعدی و پلی ژنیک است که بروز آن به طور اساسی در دهه‌های گذشته افزایش یافته و تخمین زده شده که در سال 2030 بیش از 438 میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا می‌شوند (1).

آسیب شناسی این بیماری پیچیده است، به طوری که هم عوامل محیطی و هم عوامل ژنتیکی ممکن است در بروز آن نقش داشته باشند. تا به امروز، چندین ژن در رابطه با دیابت نوع 2 شناسایی شده‌اند. تعیین‌کننده‌های ژنتیکی همراه با عوامل محیطی برای ایجاد فنوتیپ نهایی بیماری تعامل دارند (2). اگرچه اثر تعاملی نهایی ژن‌ها با عوامل محیطی، از جمله تغذیه، ممکن است به واریانت‌های مختلف ژن وابسته باشد. بنابراین، شناسایی واریانت‌های یک ژن، نه تنها سبب درک

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

بهتر از پاتوفیزیولوژی بیماری می‌شود بلکه ممکن است مسیرهای بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی را روشن کند که عوامل خطر مختلف ایجاد کننده استعداد ابتلا به بیماری را به هم پیوند دهد.

براساس مطالعات همه گیری شناسی، پیشنهاد شده که کمبود ویتامین D ممکن است عامل خطری برای عدم تحمل گلوکز و هم چنین خطری برای مقاومت به انسولین (3)، سندرم متابولیک (4) و پیشرفت دیابت (3) باشد. مطالعات مشاهده ای ارتباطی بین دریافت پایین ویتامین D (کمتر از 400 واحد بین‌المللی در روز) و دیابت نوع 2 (5) نشان می‌دهند و مشاهده شده است که مکمل یاری خوراکی ویتامین D، قند خون ناشتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 را کاهش می‌دهد(6).

عملکرد ویتامین D از طریق گیرنده ویتامین D (VDR) میانجی‌گری می‌شود که این گیرنده عضو خانواده گیرنده‌های استروئیدی است که واسطه ی اثرات متابولیت فعال 1,25(OH)D از طریق تنظیم رونویسیِ تعدادی از ژن‌های سلولی مختلف است (7). ژنی که VDR را رمزگذاری می‌کند بر روی کروموزوم 12cen-q12 قرار دارد و چندین پلی‌مورفیسم در ژن از جمله *Apa*I ,*Bsm*I, *Fok*I و *Taq*I شناسایی شده است (8، 7). مطالعات اخیر ثابت کرده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی درون ژن VDR ممکن است بر ثبات، کمیت و فعالیت پروتئین VDR و هم چنین سرعت رونویسی ژن VDR اثر بگذارند(9). مطالعات نشان داده‌اند که گیرنده‌های ویتامین D در بافت‌های مختلف بدن از جمله پانکراس وجود دارند (8). مطالعات انجمن ژنتیک ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با دیابت نوع 2 و چاقی گزارش کرده‌اند(3). در مطالعه قبلی از تیم نویسندگان این مقاله، پاسخ بیماران دیابتی نوع 2 با دریافت ویتامین D بر اساس پلی‌مورفیسم *Fok*I را تعیین شد و نتایج نشان داد که افزایش در 25OHD سرم بر اساس ژنوتیپ‌های *Fok*I متفاوت است و بهترین پاسخ در ژنوتیپ FF مشاهده شد (10).

هم چنین مشاهده شده که واریانت‌های ژن VDR ممکن است اثر مشابه در گروه‌های مختلف نژادی داشته باشند (11) اما یکی از مهم‌ترین تعیین‌کننده‌های موفقیت سیاست‌گذاری‌های تغذیه‌ای در سطح جمعیت، آگاهی از شیوع "ژنوتیپ‌های پاسخ‌دهنده" و شناسایی کسانی است که "در معرض خطر" کمبود ویتامین D هستند.

از این رو، این مطالعه با هدف گزارشی از فراوانی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده ویتامین D و بررسی ارتباطات احتمالی 4 پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن VDR با دیابت نوع 2، سندرم متابولیک و اجزاء آن بین افراد ایرانی انجام شده است.

• مواد و روش‌ها

372 بیمار T2D و 358 تن غیر دیابتی به عنوان گروه شاهد، با محدوده سنی 31 تا 70 سال بین زمستان2010 و پاییز2011 ثبت نام و وارد مطالعه شدند. کاربرگ پیشنهادی مطالعه توسط کمیته اخلاق انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور (کد 035360) تأیید شد. رضایت‌نامه کتبی نیز از تمام شرکت‌کنندگان مطالعه گرفته شد.

اطلاعات افراد شرکت‌کننده با استفاده از پرسشنامه شامل جنس، سن، نمایه توده بدنی (BMI) و تاریخچه پزشکی جمع‌آوری شد. شرایط ورود به مطالعه شامل نداشتن بیماری یا اختلال پزشکی که نیاز به مداخله دارویی داشته باشد، عدم سابقه بیماری‌های مزمن (به‌ویژه بیماری عروق کرونر، نفروپاتی، بیماری‌های تیروئید و آخرین مرحله بیماری‌های کلیوی یا کبدی(ESRD,ESLD)، عدم بارداری و شیردهی بود.

تعیین حجم نمونه: تعداد افراد گروه مورد به منظور مطالعه در فاز نخست با فرض برابری تعداد افراد در هر گروه :

$$n=\left[\frac{2\times (Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2\, P\times(1-P)\,)}{(P_0-P_1)^2}\right]=258$$

P_1 تخمینی از نسبت اشخاصی بین موردهایی که ژنوتیپ ff را دارند ($P_1 = 0.29$) و P_0 سهمی از اشخاص بین شاهدهایی که ژنوتیپ ff را دارند ($P_0 = 0.16$). OR میزان اختلاف مورد انتظار محقق بین دو گروه است و محقق انتظار دارد شیوع ژنوتیپ ff در مبتلایان به T2D 1/5 برابر شاهدان تندرست باشد. با احتمال خطای 5 درصد و توان 80 درصد، حجم نمونه 258 تن برآورد شد که در مراحل اجرایی طرح و با توجه به امکانات موجود، این تعداد به 358 تن در گروه مورد و 374 تن در گروه شاهد افزایش یافت.

فشارخون و اندازه‌های تن‌سنجی: وزن با لباس سبک و بدون کفش با ترازوی دیجیتالی (SECA، هامبورگ، آلمان) با دقت 0/1 کیلوگرم و قد بدون کفش با قد سنج (SECA، هامبورگ، آلمان) با دقت 0/1 سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. دور کمر و دور باسن توسط متر نواری با دقت 0/1 سانتی‌متر ارزیابی شد. نمایه توده بدن (BMI) با معادله وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد برحسب متر مربع محاسبه شد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

اندازه‌گیری فشار خون (BP) افراد توسط فشارسنج دیجیتالی (BC 08، Beurer، آلمان) پس از حداقل 10 دقیقه استراحت و در حالت نشسته اندازه‌گیری می‌شود. فشار خون برای هر فرد دو بار اندازه‌گیری شد و میانگین دو اندازه‌گیری برای هر فرد به‌عنوان فشار خون گزارش شد.

بررسی‌های آزمایشگاهی: نمونه خون بین ساعات 10-7 صبح بعد از 12 ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. نمونه‌های خونی به مدت 45-30 دقیقه سانتریفوژ شدند و سرم‌ها در میکرو تویوب‌های پاکیزه ریخته و در فریزر منفی 80 درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شدند.

وضعیت قندخون، ترکیب چربی‌های: قندخون ناشتا (FSG)، ترکیب چربی‌های خون مانند تری گلیسیرید (TG) ، لیپوپروتئین با چگالی بالا (LDL-C) و HDL-C با روش آنزیماتیک مورد ارزیابی قرار گرفت. کلیه آزمایشات با کیت‌های تجاری (پارس آزمون، تهران-ایران، ایران) با استفاده از دستگاه آنالیز خودکار(Selectra E، Vitalab ، Holliston ، هلند) انجام شد.

سندروم متابولیک: سندروم متابولیک بر اساس معیارهای NCEP-ATPIII تعریف شد که شامل : 1) چاقی شکمی: اندازه دور کمر بالاتر از 95 سانتی‌متر در مردان و زنان؛ 2) قند خون ناشتای سرم بالاتر از 110 میلی‌گرم در دسی لیتر؛ 3) هایپر تری گلیسریدمی: تری گلیسرید بالاتر از 150 میلی‌گرم در دسی لیتر؛ 4) کلسترول HDL پایین: غلظت سرمی کلسترول HDL پایین‌تر از 40 در مردان و پایین‌تر از 50 در زنان؛ 5) پرفشاری خون؛ فشار خون سیستولیک بالاتر از 135 میلی‌متر جیوه و فشار خون بالاتر از 85 میلی‌متر جیوه. داشتن 3 مورد از 5 مورد عنوان شده به عنوان سندروم متابولیک در نظر گرفته شد.

جداسازی DNA: نمونه‌های خون در لوله‌های حاوی ماده EDTA جمع‌آوری شد و نمونه‌های DNA از خون کامل توسط کیت استخراج DNA با نام تجاری PrimePrepth (Genet BIO، کره جنوبی) طبق جزئیات ذکر شده در دستورالعمل کیت برای جدا کردن DNA ژنومیک، استخراج شد. DNA در دمای 20- درجه سانتی‌گراد تا زمان تعیین پلی‌مورفیسم‌ها ذخیره شد (12).

تعیین پلی‌مورفیسم‌ها: ژنوتیپ در مکان‌های پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی ژن VDR به روش PCR-RFLP به کمک دستگاه گردش حرارتی (Corbett Research, Gradient Palm cycler، استرالیا) و هضم آنزیمی محصولات توسط آنزیم‌های محدود کننده (Fementas, Thermo Scientific، کانادا) تعیین شد. فرآورده‌های PCR توسط الکتروفورز بر روی ژل 1/5% آگاروز حاوی اتیدیوم بروماید آنالیز و توسط دستگاه ثبت و تصویربرداری ژل gel documentation system (UVItec; UVIdoc، انگلستان) مشاهده شدند.

پلی‌مورفیسم *Fok*I (rs10735810): پلی‌مورفیسم *Fok*I توسط PCR با استفاده از پرایمرهای رفت (5'-AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT-3') و برگشت (-5' ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC -3') براساس گزارش Deng و همکاران (13) تکثیر شد و به یک فراورده 265 جفت بازی منتج شد. PCR در 30 سیکل و در دمای annealing 58 درجه سانتی‌گراد انجام شد. DNA توسط آنزیم محدود کننده*Fok*I (Thermo Scientific, Fementas ، کانادا) هضم شد. آلل‌های *Fok*I با حروف بزرگ در غیاب مکان محدود کننده و با حروف کوچک در صورت حضور مکان محدود کننده تعریف شدند. بنابراین، ژنوتیپ‌های کدون شروع پلی‌مورفیسم *Fok*I رسپتور ویتامین D ، FFوFf,ff بودند.

پلی‌مورفیسم *Bsm*I (rs1544410): پلی‌مورفیسم *Bsm*I توسط PCR با استفاده از پرایمرهای رفت (5'-ggC AAC CTg AAg ggA gAC gTA -3') و برگشت (5'-CTC TTT ggA CCT CAT CAC CgA C -3') براساس گزارش Ye و همکاران (14) تکثیر شد و نتیجه یک فراورده 461 جفت بازی شد. PCR در 30 سیکل و دمای annealing 62 درجه سانتی‌گراد برنامه انجام شد. DNA توسط آنزیم محدود کننده *Bsm*I (Mva1269I) (Thermo Scientific, Fementas ، کانادا) هضم شد. آلل‌های *Bsm*I با حروف بزرگ در غیاب مکان محدود کننده و حروف کوچک در صورت حضور مکان محدود کننده تعریف شدند. بنابراین، ژنوتیپ‌های کدون شروع پلی‌مورفیسم *Bsm*I ژن گیرنده ویتامین D، Bb,bb و BB بودند.

پلی‌مورفیسم های (rs7975232) *Apa*I و (rs731236) *Taq*I: پلی‌مورفیسم‌های ApaI و TaqI توسط PCR و با استفاده پرایمرهای رفت (5'-CAg AgC ATg gAC Agg gAg CAA g -3') و (5'-gCA ACT CCT CAT ggC TgA ggT CTC A -3') و برگشت (5'-CAg AgC ATg Gac Agg gAg CAA g -3') و (5'-gCA ACT CCT CAT ggC TgA

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

ggT CTC A -3') براساس گزارش Deng و همکاران(13) تکثیر شد و نتیجه یک فراورده 740 جفت بازی شد. PCR برای 30 سیکل و دمای annealing 64 درجه سانتی‌گراد برنامه انجام شد. DNA توسط آنزیم‌های محدود کننده *Apa*I و *Taq*I (Mva1269 I) (Thermo Scientific, Fementas ، کانادا) هضم شد. آلل‌های *Apa*I و *Taq*I با حروف بزرگ در غیاب مکان محدود کننده و حروف کوچک در صورت حضور مکان محدود کننده تعریف شدند. بنابراین، ژنوتیپ‌های کدون شروع پلی‌مورفیسم‌های *Apa*I و *Taq*I ژن گیرنده ویتامین D به ترتیب، Aa ,aa و AA و Tt, tt و TT بودند.

پردازش‌های آماری: تمام پردازش‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS.Ver. 16 (SPSS Ink، شیکاگو) برای سیستم عامل ویندوز انجام شد. داده‌ها براساس میانگین ± انحراف معیار و فراوانی گزارش شدند. همچنین داده‌ها از نظر توزیع نرمال با استفاده از تست Kolmogorov-Smirnov بررسی شدند. تمام متغیرهای غیر نرمال، لگاریتم یا ریشه دوم تغییر یافته بودند.

فراوانی ژنوتیپ‌های ژن VDR برای همخوانی با تعادل هاردی-واینبرگ با آزمون کای 2 صورت گرفت. در صورتی که فراوانی ژنوتیپ‌ها با تعادل HW همخوانی نداشتند معادل chi-square linear by (Cochran-Armitage test for trend linear association) و Adjusted chi-square استفاده شدند(15). تفاوت آماری در توزیع ژنوتیپی در بین گروه‌ها با استفاده از تست کای 2 ارزیابی شد. از آماره کای 2 برای روند ($\chi 2$ for trend) برای مقایسه نسبت متغیرها بین گروه‌ها استفاده شد. در صورت وجود انحراف از تعادل هاردی-واینبرگ، تست $\chi 2$ Adjusted استفاده شد(15). جهت اندازه‌گیری اندازه‌های تن‌سنجی و زیست نشانگرهای متابولیک به ترتیب بین دو گروه شاهد و دیابتی تست آزمون t مستقل (sample t-test)(برای متغیرهایی که توزیع نرمال دارند) یا Mann-Whitney U (برای متغیرهایی با توزیع غیر نرمال) استفاده شد. آنالیز واریانس (ANOVA with Bonferroni corretion) (برای متغیرهایی که توزیع نرمال دارند) یا Kruskal-Wallis آنالیز واریانس یک طرفه (برای متغیرهای با توزیع غیر نرمال) برای مقایسه‌های بین گروه‌های ژنوتیپ‌ها انجام شد. رگرسیون لجستیک برای محاسبه نسبت شانس برای ارتباط فراوانی ژنوتیپ‌ها بین گروه‌های مختلف با خطر سندرم متابولیک و دیابت نوع 2 انجام شد. برای همه نسبت شانس‌ها، 95% فاصله اطمینان محاسبه شد. همچنین در تمامی پردازش‌های آماری سطح معنی‌داری $p<0/05$ در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد دیابتی و شاهد در جدول 1 نشان داده شده است. 46% از شرکت‌کنندگان زن بودند. طبق انتظار، نمایه توده بدنی (p=0/001)، دور کمر (p=0/015) ، قند خون ناشتا (p<0/001)، فشارخون سیستولیک (p<0/001)، کلسترول تام (p<0/001) و LDL-کلسترول (p<0/001) در افراد دیابتی در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بالاتر بودند. تفاوت معنی‌داری بین افراد مورد و شاهد در توزیع سن (p=0/13)، فشارخون دیاستولیک (p=0/098)، تری گلیسیرید (p=0/22)و HDL-کلسترول (p=0/52) وجود نداشت (جدول 1).

جدول 1. مقایسه مشخصات افراد گروه‌های T2D و شاهد

	T2D (n=358)	شاهد (n=372)	p-value
سن (سال)	45/6±7/6	44/7±8/5	0/13
زنان (درصد)	166(46/6)	190(53/4)	0/20
وزن (کیلوگرم)	77/6±13/9	78/0±13/4	0/75
BMI(kg/m^2)	29/2±4/6	27/5±4/6	<0/001
دور کمر(سانتی‌متر)	98/7±10/7	96/7±10/7	0/015
WHR	0/95±0/07	0/92±0/06	<0/001
FSG (mg/dL)	195/4±60/2	99/7±22/7	<0/001
SBP (mm/Hg)	126/6±16/0	116/0±15/5	<0/001
DBP (mm/Hg)	77/1±10/0	75/8±11/4	0/098
TC (mg/dL)	174/8±39/3	169/5±37/0	<0/001
LDL-C (mg/dL)	92/5±22/8	82/8±21/2	<0/001
HDL-C (mg/dL)	45/3±10/0	44/6±17/0	0/52
TG (mg/dL)	172/2±102/7	181/0±88/8	0/22

داده‌ها بر اساس میانگین±انحراف معیار و یا فراوانی بیان شده است. BMI: شاخص توده بدنی،WHR: نسبت دور کمر به دور باسن، FSG: گلوکز خون ناشتا،SBP: فشار خون سیستولیک، DBP: فشار خون دیاستولیک، HDL: لیپوپروتئین با دانسیته زیاد،LDL: لیپوپروتئین با دانسیته کم،TG: تری گلیسیرید

فراوان‌ترین ژنوتیپ‌ها برای پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی *Apa*I،*Bsm*I و *Taq*I به ترتیب Bb، Aa و Tt بودند، در حالی که FF برای پلی‌مورفیسم *Fok*I بیشترین فراوانی را داشت. فراوانی توزیع هیچ یک از ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژنVDR در تعادل هاردی-واینبرگ نبودند ($p<0/05$ برای تمام پلی‌مورفیسم ها). همان‌طور که در

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 2 نشان داده شده، آنالیز کای 2 فراوانیِ ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدیِ ژن VDR ، تفاوت معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ‌های *Taq*I بین افراد دیابتی و شاهد نشان داد (χ^2=7/7،p=0/021). به همین ترتیب، تفاوت معنی‌دار در فراوانی ژنوتیپ‌های *Bsm*I بین دو گروه دیابتی و شاهد وجود داشت (χ^2=7/4،p=0/024). اگرچه، به علت انحراف از تعادل HW، از تست Cochran-Armitage test استفاده کردیم که نشان داد تنها پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی *Bsm*I با دیابت نوع 2 ارتباط دارد (χ^2=5/7،p=0/017). آماره Adjusted χ^2 test نشان داد که هیچ تفاوتی در فراوانی هیچ یک از ژنوتیپ‌ها بین دو گروه دیابتی و شاهد وجود ندارد (جدول 2).

جدول 2. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های ژن VDR در دیابتی‌ها و گروه کنترل

ژنوتیپ‌های VDR	T2D		شاهد		$\chi2$*	p_1	$\chi2$**	p for trend	Adjusted $\chi2$***	p_2
	شمار	درصد	شمار	درصد						
TaqI (rs731236)										
TT	127	35/5	158	42/5	7/7	0/021	0/15	0/69	0/15	0/69
Tt	160	44/7	139	37/4						
tt	71	19/8	75	20/1						
ApaI (rs7975232)										
AA	126	38	119	33	4/6	0/096	1/4	0/22	0/08	0/ 75
Aa	166	46/4	210	56/5						
aa	56	15/6	43	11/6						
BsmI(rs1544410)										
BB	106	29/6	146	39/2	7/4	0/024	5/7	0/017	0/16	0/ 68
Bb	211	58/9	189	50/8						
bb	41	11/5	37	99						
FokI(rs10735810)										
FF	169	47/2	191	51/3	1/69	0/44	1/6	0/19	0/28	0/54
Ff	118	33/0	119/0	32/0						
ff	71	19/8	62	16/7						

Pearson chi square, **chi square(Linear by linear), ***Adjusted chi square

اندازه‌های تن‌سنجی و زیست نشانگرهای متابولیکی دو گروه دیابتی و شاهد براساس همه پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی VDR در جدول 3 نمایش داده شده است. ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های VDR(*Bsm*I،*Apa*I و *Fok*I) و اجزای سندرم متابولیک مشاهده نشد. بیماران دیابتی با ژنوتیپ Tt به طور معنی‌داری سطح بالاتری از قند خون ناشتا نسبت به افرادی با ژنوتیپ‌های TT (p=0/003) tt (p=0/011) را داشتند. برای تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم VDR با سندرم متابولیک و اجزای آن، رگرسیون لجستیک برای تمام افراد انجام شد که نتایج آن در جدول 4 نمایش داده شده است. سطوح پایین کلسترول HDL و هایپرگلایسمی به ترتیب ارتباط با پلی‌مورفیسم *Apa*I (p=0/03،OR=1/1،1/8-95%CI=0/78؛در زیر گروه ژنوتیپی aa در مقابل AA) و TaqI (p=0/04، OR=0/92، 1/5-95%CI=0/56؛ در زیر گروه ژنوتیپی tt در مقابل TT) نشان دادند اما دیگر اجزای سندرم متابولیک با ژنوتیپ‌های VDR ارتباطی نداشتند.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

www.SID.ir

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

جدول3. مقایسه شاخص‌های تن‌سنجی و متابولیک بر اساس ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR در دیابتی‌ها و گروه کنترل

	FokI(rs10735810)							BsmI(rs1544410)							
	شاهد				T2D			شاهد				T2D			
	FF	Ff	ff	p	FF	Ff	ff	p	BB	Bb	bb	p	BB	Bb	bb	p
سن (سال)	45/0±9/1	44/3±7/7	44/6±8/5	0/25	45/8±8/0	46/0±7/2	44/5±7/6	0/71	45/3±8/3	45/8±7/0	45/7±8/0	0/76	44/7±8/7	44/6±8/8	45/5±6/7	0/62
زنان (%)	61(47/3)	40(31)	28(21/7)	0/17	108(55/4)	55(28/2)	32(16/4)	0/71	82(42/1)	96(49/2)	17(8/7)	0/36	35(27/1)	83(64/3)	11(8/5)	0/22
وزن (kg)	77/8±13/8	78/4±11/6	77/3±15/0	0/05	76/3±12/7	77/5±13/8	81/8±16/6	0/77	77/2±13/5	78/6±14/2	74/0±13/0	0/21	77/7±13/8	78/4±13/6	75/8±10/3	0/68
BMI(kg/m^2)	27/6±4/3	27/4±5/2	27/3±4/2	0/30	29/1±4/4	29/1±4/6	30/1±5/2	0/68	29/6±4/7	29/2±4/5	28/2±4/3	0/10	27/5±4/3	27/6±5/0	26/7±3/1	0/34
دور کمر(cm)	96/5±10/3	97/2±9/6	96/5±11/7	0/09	97/6±9/7	99/0±11/2	101/3±12/7	0/98	99/0±10/2	98/8±11/4	95/6±8/8	0/07	97/2±10/6	96/7±10/4	95/8±9/7	0/46
WHR	0/91±0/06	0/92±0/06	0/92±0/06	0/67	0/94±0/08	0/95±0/05	0/95±0/06	0/61	0/95±0/06	0/94±0/07	0/93±0/06	0/16	0/92±0/06	0/91±0/06	0/92±0/05	0/97
(mg/dL) FSG	116/1±15/8	115/5±16/2	116/6±13/8	0/85	127/0±16/1	125/8±15/8	126/6±16/3	0/81	126/6±16/0	126/3±15/8	127/7±17/0	0/70	116/0±15/8	116/0±15/6	116/0±14/7	0/97
(mm/Hg) SBP	75/2±11/7	76/0±10/8	77/0±11/6	0/92	77/0±10/1	77/3±9/8	77/5±10/0	0/28	77/0±10/3	77/0±9/6	77/7±10/4	0/16	75/7±11/8	75/8±15/6	75/8±9/1	0/94
(mm/Hg) DBP	98/8±24/0	100/6±20/3	100/2±23/6	0/59	198/8±59/2	190/4±60/1	193/6±64/0	0/65	201/7±56/1	193/0±65/6	181/1±44/3	0/08	98/5±21/0	99/5±19/8	103/2±37/0	0/53
(mg/dL) TC	158/6±38/6	161/0±35/0	160/0±37/6	0/11	172/4±38/3	175/0±41/3	181/7±38/3	0/96	175/0±37/3	175/0±39/3	173/3±48/4	0/81	154/8±38/5	161/4±36/2	161/6±36/8	0/32
(mg/dL) LDL-C	82/8±22/0	83/2±20/5	82/1±21/0	0/65	91/5±23/2	93/7±22/4	93/6±22/7	0/81	92/7±23/3	92/8±21/4	90/0±27/7	0/53	81/8±22/0	82/2±21/4	88/4±18/1	0/09
(mg/dL) HDL-C	44/0±16/1	19/2±45/8	44/1±14/6	0/43	45/9±9/7	45/4±9/6	46/1±10/8	0/95	46/0±10/0	45/0±10/0	44/6±9/0	0/44	43/2±15/6	45/3±17/2	44/5±20/3	0/68
(mg/dL) TG	183/5±91/4	187/5±93/5	164/3±71/8	0/10	164/6±85/2	166/0±83/8	207/8±163/1	0/12	168/0±91/0	175/1±110/1	174/4±110/6	0/74	178/2±87/5	185/0±93/3	168/0±64/5	0/53

	ApaI(rs7975232)							TaqI(rs731236)							
	شاهد				T2D			شاهد				T2D			
	AA	Aa	aa	p	AA	Aa	aa	p	TT	Tt	tt	p	TT	Tt	tt	p
سن (سال)	45/5±8/6	43/9±8/5	45/2±8/5	0/07	46/5±7/6	44/5±7/2	45/9±8/4	0/82	44/5±8/1	46/3±7/1	45/5±8/6	0/47	43/0±8/2	45/9±8/5	45/4±9/0	0/08
زنان (%)	48(37/2)	56(43/4)	25(19/4)	0/40	65(33/3)	104(53/3)	26(13/3)	0/73	76(39)	74(37/9)	45(23/1)	0/09	43(33/3)	67(51/9)	19(14/7)	0/21
وزن (kg)	78/0±14/5	78/0±13/3	77/7±11/4	0/57	77/3±14/2	77/4±13/8	78/4±13/5	0/90	77/5±13/7	78/3±14/2	74/6±13/1	0/26	79/0±13/0	76/5±12/7	70/0±15/7	0/72
BMI(kg/m^2)	27/8±4/3	27/5±4/1	27/0±6/0	0/12	29/0±4/6	29/2±4/6	30/0±4/7	0/24	29/3±5/0	29/4±4/4	28/2±4/4	0/15	27/5±4/8	27/5±4/0	27/2±5/7	0/81
دور کمر(cm)	97/0±10/6	96/4±10/4	97/0±10/0	0/21	97/8±11/0	99/0±10/8	99/8±10/0	0/99	99/4±10/7	98/6±11/2	96/8±7/8	0/17	97/1±9/8	96/3±10/5	97/1±11/4	0/97
WHR	0/92±0/06	0/91±0/06	0/92±0/06	0/19	0/93±0/08	0/95±0/06	0/95±0/06	0/92	0/95±0/07	0/95±0/07	0/93±0/09	0/31	0/92±0/06	0/92±0/06	0/92±0/06	0/98
(mg/dL) FSG	114/7±14/1	116/8±15/5	116/3±17/8	0/98	126/5±16/4	126/7±15/0	126/4±17/1	0/49	126/2±16	126/0±16/0	130/2±15/7	0/17	114/2±16/6	115/8±14/2	120/8±15/7	0/019
(mm/Hg) SBP	76/4±10/6	75/3±12/3	75/8±10/6	0/68	76/7±9/1	77/1±10/1	77/3±10/2	0/76	76/7±9/1	77/2±10/4	78/0±10/0	0/51	75/8±12/2	75/1±10/8	78/0±10/8	0/43
(mm/Hg) DBP	96/1±13/5	102/8±28/8	98/8±19/1	0/56	188/5±60/2	197/2±59/3	206/8±61/0	0/41	182/6±55/8	204/4±61/0	189/0±62/7	0/009	99/7±21/1	100/2±25/4	98/0±17/8	0/61
(mg/dL) TC	158/5±33/6	159/7±39/3	160/8±38/0	0/12	174/5±39/4	170/8±37/8	183/2±41/2	0/67	177/6±36/9	175/0±39/5	44/4±6/8	0/10	160/0±34/7	161/1±40/8	153/4±30/1	0/26
(mg/dL) LDL-C	82/4±20/0	83/0±21/5	83/1±23/2	0/37	92/0±22/7	92/0±22/5	95/0±23/8	0/83	94/3±22/6	92/7±22/4	86/6±25/1	0/06	83/7±21/0	82/6±23/0	81/0±16/2	0/42
(mg/dL) HDL-C	45/2±15/2	44/1±18/4	44/8±16/6	0/45	45/3±10/0	44/5±10/0	46/4±9/8	0/86	44/1±10/3	45/8±9/6	45/8±9/6	0/30	44/1±15/8	45/6±18/3	42/8±15/2	0/64
(mg/dL) TG	90/1±8/0	88/8±7/0	86/8±10/3	0/10	165/3±90/3	171/5±93/0	189/2±14/0	0/32	161/1±80/2	180/6±114/7	162/0±93/5	0/96	188/5±90/6	174/4±88/8	182/5±84/1	0/67

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

جدول 4. مقایسه سندرم متابولیک و اجزای آن در میان SNPهای مختلف ژن VDR در جمعیت مورد مطالعه

	سندروم متابولیک		فربهی		HDL-c پایین		پرفشاری خون		تری گلیسرید بالا		T2D	
	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p	OR(95%CI)	p
FokI (rs10735810)												
FF	1		1		1		1		1		1	
Ff	(0/58-1/1) 0/82		(0/50-1/1) 0/76		(0/53-1/0) 0/74		(0/69-1/4) 0/99		(0/95-1/8) 1/3		(1/0-2/0) 1/4	
ff	(0/52-1/2) 0/79	0/40	(0/53-1/5) 0/89	0/46	(0/65-1/5) 0/99	0/19	(0/64-1/5) 0/99	0/99	(0/81-1/8) 1/2	0/21	(0/56-1/5) 0/92	0/66
BsmI (rs1544410)												
BB	1		1		1		1		1		1	
Bb	(0/61-1/1) 0/85		(0/50-1/2) 0/77		(0/5-1/2) 0/77		(0/72-1/4) 1/0		(0/84-1/6) 1/2		(0/56-1/1) 0/79	
bb	(0/52-1/5) 0/89	0/82	(0/30-1/1) 0/56	0/17	(0/73-2/1) 1/2	0/72	(0/65-1/9) 1/1	0/90	(0/69-1/9) 1/2	0/65	(0/46-1/4) 0/80	0/39
ApaI (rs7975232)												
AA	1		1		1		1		1		1	
Aa	(0/78-1/6) 1/1		(0/68-1/5) 1/0		(1/1-2/1) 1/5		(0/65-1/3) 0/92		(0/79-1/5) 1/1		(0/60-1/2) 0/85	
aa	(0/83-1/9) 1/3	0/53	(0/67-1/9) 1/1	0/88	(0/78-1/8) 1/1	0/03	(0/69-1/6) 1/05	0/81	(0/94-2/1) 1/4	0/24	(0/61-1/5) 0/94	0/68
TaqI (rs731236)												
TT	1		1		1		1		1		1	
Tt	(0/72-1/4) 1/0		(0/66-1/5) 0/99		(0/68-1/3) 0/95		(0/8-1/9) 1/1		(0/68-1/3) 0/94		(1/0-2/0) 1/4	
tt	(0/65-1/7) 1/1	0/97	(0/56-1/8) 1/0	0/90	(0/68-1/8) 1/1	0/81	(0/93-2/4) 1/5	0/24	(0/60-1/6) 0/97	0/94	(0/56-1/5) 0/92	0/04

• بحث

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی ممکن است اثر مداخلات تغذیه‌ای از نظر خطر ابتلا به دیابت نوع 2 را تغییر دهند (10). مطالعات مورد- شاهدی امکان بررسی اثرات پیشگویی کننده عوامل ژنتیکی و رژیمی از جمله مداخلات غذا- ژن را فراهم ساخته‌اند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ممکن است پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR بر خطر سندرم متابولیک و T2D تأثیر نداشته باشند. اختلاف میان مطالعات ممکن است به خاطر تفاوت‌های حقیقی در میان جمعیت‌های نژادی مختلف شد. ضمناً، Stratificationرا در مطالعات مورد-شاهدی نمی‌توان به‌عنوان یک احتمال رد کرد. در مطالعات ژنتیک یک علت بالقوه ارتباطات نادرست، اختلافات بین موردها و شاهد در نژاد است، شرایطی که به‌عنوان "طبقه‌بندی جمعیت" نامیده می‌شود (16). در نهایت حجم نمونه ناکافی و طراحی مطالعات با توان پایین ممکن است در شناسایی رابطه‌های زمینه‌ای با شکست مواجه شود (17).

کمبود ویتامینD سرم در میان گروه‌های جمعیتی در تمامی سنین گزارش شده است (19، 18) و در سال 2008 تخمین زده شده که 1 میلیارد نفر تحت تأثیر عدم کفایت ویتامین D یا کمبود آن بوده‌اند (20). هم چنین نشان داده شده که کمبود ویتامین D ممکن است باعث کاهش ترشح انسولین شود که نقش این ویتامین را در تنظیم عملکرد اندوکرین پانکراس ثابت می‌کند (21). علاوه بر این، سلول‌های بتای پانکراس ژن VDR را بیان می‌کنند (22) و پروتئین

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

VDR جریان سریع کلسیم را که در القای اثرات ویتامین D بر آزادسازی انسولین اهمیت دارد، بهبود می‌بخشد (9). از این رو، این احتمال وجود دارد که هر تغییر توالی جزئی در ژن VDRممکن است با پی آمدهای متابولیک دیابت ارتباط داشته باشد.

مطالعات تخمین می‌زنند که غلظت‌های ویتامین D تا 53% قابلیت توارث دارد(23) که از این نسبت، نقش پلی‌مورفیسم‌های VDR در آسیب شناسی T2D و سندرم متابولیک (27-24) ممکن است مورد توجه باشد. در مطالعه قبلی، نشان دادیم که افراد مبتلا به دیابت نوع 2 با ژنوتیپ غالب *Fok*I (FF) بیشترین پاسخ را به دریافت ویتامین D دارند(10). Hitman و همکاران (28) در مطالعه‌ای بر روی جمعیت آسیایی بنگلادشیِ در معرض خطر T2D و دارای شیوع بالای کمبود ویتامین D، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم *Apa*I و ترشح کمتر انسولین نشان دادند که در آن ژنوتیپ aa با ترشح ناقص انسولین ارتباط داشت. جالب توجه است که Ogunkolade و همکاران (29) در جمعیتی مشابه، ارتباط مثبتی بین پلی‌مورفیسم‌های *Taq*I (ژنوتیپTT) و *Bsm*I (ژنوتیپ bb) با کاهش توانایی ترشح انسولین نشان دادند. تمام این یافته‌ها اخیراً در جمعیت‌های مختلف تکرار شده است (33-30، 26، 7). به طور کلی، همه این مطالعات پیوند بین پلی‌مورفیسم‌های VDR و پیشرفت جنبه‌های بیماری دیابت را مورد پژوهش قرار داده‌اند و تنها مطالعات اندکی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با T2D را بررسی کرده‌اند (34، 32، 25، 24). همسو با مطالعه کنونی، Malecki و همکارانش در جمعیتی لهستانی هیچ ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR (*Taq*I,*Apa*I,*Fok*I) و دیابت نوع 2 مشاهده نکردند. اخیراً در مطالعه‌ای که توسط Scuch و همکاران بر روی گروهی از بزرگسالان سائوپائولو منتشر شده نیز ارتباطی بین قندخون ناشتا و پلی‌مورفیسم‌های ژن VDRمشاهده نشد(26). در مقابل در جمعیتی از عربستان سعودی پلی‌مورفیسم *Fok*I با خطر ابتلا به T2D ارتباط داشت(35). در مطالعه کنونی، خطر ابتلا به سندرم متابولیک و یا اجزای آن از جمله قند خون، غلظت‌های تری گلیسرید و HDL کلسترول، دور کمر و فشار خون، با ژنوتیپ‌های VDR(*Bsm*I,*Apa*I,*Fok*I) ارتباطی نداشتند. از آن گذشته، این نتایج مطالعات پیشین را نیز تأیید می‌کند (36، 35). اگرچه ارتباط بین عدم کفایت ویتامین D و اجزای سندرم متابولیک قبلاً ثابت شده است (37، 4). اما مطالعات کمی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR را با اجزای سندرم متابولیک بررسی کرده‌اند(34، 30). در حالی که برخی مطالعات در اثبات ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با ترشح انسولین و یا مقاومت به انسولین موفق نبودند(26)، بعضی دیگر ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های *Bsm*I,*Apa*I,*Fok*I و *Taq*I ژن VDRو اجزای سندرم متابولیک گزارش کردند (35، 30).

آنالیز همزمان چندین پلی‌مورفیسم ممکن است در شناسایی رابطه‌هایی که با یک پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی قابل پیشگویی نیستند، کمک کننده باشد (38). در مطالعه حاضر در گروه شاهد تعادل HW بین ژنوتیپ‌ها وجود نداشت. بنابراین امکان انجام آنالیز هاپلوتیپ وجود نداشت. در برخی از مطالعات پیشین، آنالیز هاپلوتیپ نقش پلی‌مورفیسم ژن VDR در T2D را نشان نداد (24). اگرچه Reem Jain و همکاران (39) ثابت کردند که هاپلوتیپ‌های گیرنده ویتامین D ممکن است با مقاومت به انسولین ارتباط داشته باشد. از این رو، عدم وجود ارتباط بین VDR و T2D در مطالعه حاضر ممکن است به علت نبود داده‌هایی مبنی بر تعامل پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR با دیگر جایگاه‌های ژنی مشترکی که در مطالعات دیگر گزارش شده، باشد (24). اخیراً اثر تعاملی گیرنده ویتامین D و گیرنده‌های رتینوئیک اسید(RXR) بر فربهی (40) و ویژگی‌های متابولیک (41) بررسی شده است. اگرچه هیچ یک از این مطالعات نمی‌تواند شواهد محکمی برای اثرات متقابل واریانت‌های VDR و RXRG ارائه دهد.

در نتیجه، در مطالعه کنونی شواهدی مبنی بر اینکه پلی‌مورفیسم‌های ژن VDR نقشی در خطر ابتلا به دیابت نوع 2 و سندرم متابولیک در افراد ایرانی دارد، یافت نشد. بررسی‌های بیشتر در قالب مطالعات هم گروهی جامع و آینده‌نگری که تکنیک‌های وسیع ارتباط ژنوم را برای ارزیابی اثر مستقیم این پلی‌مورفیسم‌ها بر T2D و MetS بکار می‌بردند، باید صورت گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

References

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes research and clinical practice. 2011;94,311-321.
2. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Diabetes/metabolism reviews. 1992; 8, 287-338.
3. Reis A, Hauache O, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. Diabetes & metabolism. 2005, 31, 318-325.
4. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. Nutrition reviews. 2006; 64, 479-486.
5. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2006; 29, 650-656.
6. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, MacPherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). Age and ageing. 2007, 36, 574-577.
7. Bid HK, Konwar R, Aggarwal C, Gautam S, Saxena M, Nayak VL, et al. Vitamin D receptor (FokI, BsmI and TaqI) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a North Indian study. Indian journal of medicalsciences. 2009;63(5),187.
8. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, Pols HA, van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene. 2004; 338, 143-156.
9. Palomer X, González-Clemente J, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008;10, 185-197.
10. Neyestani TR, Djazayery A, Shab-Bidar S, Eshraghian MR, Kalayi A, Shariátzadeh N, et al. Vitamin D Receptor Fok-I Polymorphism Modulates Diabetic Host Response to Vitamin D Intake Need for a nutrigenetic approach. Diabetes Care. 2013; 36, 550-556.
11. Kittles RA, Weiss KM. Race, ancestry, and genes: implications for defining disease risk. Annual review of genomics and human genetics. 2003; 4, 33-67
12. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A. Efficacy of vitamin D3-fortified-yogurt drink on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress biomarkers according to vitamin D receptor gene polymorphisms in type 2 diabetic patients: a studyprotocol for a randomized controlled clinical trial. BMC Endocr Disord. 2011;11, 12.
13. Deng HW, Shen H, Xu FH, Deng HY, Conway T, Zhang HT, et al. Tests of linkage and/or association of genes for vitamin D receptor, osteocalcin, and parathyroid hormone with bone mineral density. Journal of Bone and Mineral Research. 2002;17, 678-686.
14. Ye W-Z, Reis AF, Velho G. Identification of a novel Tru9 I polymorphism in the human vitamin D receptor gene. Journal of human genetics. 2000; 45, 56-57.
15. Yong Zou G ,Donner A. The Merits of Testing Hardy-Weinberg Equilibrium in the Analysis of Unmatched Case-Control Data: A Cautionary Note. Annals of human genetics. 2006;70, 923-933.
16. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: B: Are the results of the study valid? Jama. 2009;301, 191-197.
17. Moonesinghe R, Khoury MJ, Liu T, Ioannidis JP. Required sample size and nonreplicability thresholds for heterogeneous genetic associations . Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105, 617-622.
18. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. BMC Public health. 2004; 4, 38.
19. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. BMC pregnancy and childbirth. 2007; 7, 1.
20. James WPT. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. Nutrition reviews. 2008; 66, S213-S217.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

21. Norman AW, Frankel J, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science. 1980; 209, 823-825.

22. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology. 1994; 134, 1602-1610.

23. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. The Lancet. 2010; 376, 180-188.

24. Malecki M, Frey J, Moczulski D, Klupa T, Kozek E, Sieradzki J. Vitamin D receptor gene polymorphisms and association with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. Experimental and clinical endocrinology & diabetes. 2003; 111, 505-509.

25. Ye W-Z, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. European Journal of Endocrinology. 2001; 145, 181-186.

26. Schuch NJ, Garcia VC, Vívolo SRGF, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. Nutrition journal. 2013;12, 96.

27. Mackawy AM, Badawi ME. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. Meta Gene. 2014; 2, 540-556.

28. Hitman GA, Mannan N ,McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales C, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. DIABETES-NEW YORK-. 1998; 47, 688-690.

29. Ogunkolade B-W, Boucher BJ, Prahl JM, Bustin SA, Burrin JM, Noonan K ,et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity, and VDR genotype in Bangladeshi Asians. Diabetes. 2002; 51, 2294-2300.

30. Filus A, Trzmiel A, Kuliczkowska-Plaksej J, Tworowska U, Jedrzejuk D, Milewicz A, et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. The Aging Male. 2008; 11, 134-139.

31. Nosratabadi R, Arababadi M, Salehabad VA , Shamsizadeh A, Mahmoodi M, Sayadi A, et al. Polymorphisms within exon 9 but not intron 8 of the vitamin D receptor are associated with the nephropathic complication of type-2 diabetes. International journal of immunogenetics. 2010; 37, 493-497.

32. SpeerG, Cseh K, Winkler G, Vargha P, Braun E, Takacs I, et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. European Journal of Endocrinology. 2001; 144, 385-389.

33. Zhao Y, Liao S, He J, Jin Y, FuH, Chen X, et al. Association of vitamin d receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control design of population-based cross-sectional study in North China. Lipids Health Dis. 2014; 13, 129.

34. Oh J-Y, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Metabolism. 2002; 51, 356-359.

35. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. Gene. 2014; 542, 129-133.

36. Tworowska-Bardzinska U, Lwow F, Kubicka E, Laczmanski L, Jedzrzejuk D, Dunajska K, et al. The vitamin D receptor gene Bsm I polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecological Endocrinology. 2008; 24, 514-518.

37. Salekzamani S, Neyestani TR, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, et al. Is vitamin D status a determining factor for metabolic syndrome? A case-control study. Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy. 2011; 4, 205.

38. Mathew G, Xu H, George V. Simultaneous analysis of all single-nucleotide polymorphisms in genome-wide association study of rheumatoid arthritis. BMC Proc. 2009; 3 Suppl 7, S11.

39. Jain R, von Hurst PR, Stonehouse W, Love DR, Higgins CM, Coad J. Association of vitamin D

www.SID.ir

Archive of SID

receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D. Metabolism. 2012; 61, 293-301.

40. Vimaleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Whittaker JC, Power C, Jarvelin MR, et al. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. Int J Obes (Lond) 2013, 37, 1399-1406.

41. Vimaleswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Mangino M, Andrews P, Moore JH, et al. Interaction between allelic variations in vitamin D receptor and retinoid X receptor genes on metabolic traits. BMC Genet. 2014; 15, 37.

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Are Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Associated with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes? Results of a Case-control Study

Hajimohammadi M[1], Shab-Bidar S[2], Neyestani TR[3], Djazayery A[4], Eshraghian MR[5]*

1- M.Sc Student of Nutrition Sciences, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Prof, Dept. of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*3-*Corresponding author: Prof, Dept. of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: neytr@yahoo.com*

4- Prof, Dept. of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Prof, Dept. of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Health, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

Received 20 May, 2015 **Accepted 2 Sept, 2015**

Background and Objectives: The possible role of vitamin D receptor (VDR) genotypes in association with metabolic syndrome (MetS) and type 2 diabetes (T2D) is still unclear. This study aimed to investigate the associations between MetS and T2D with the presence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the vitamin D receptor (VDR) gene in Iranian subjects with T2D.

Materials & Methods: 730 Iranian subjects (372 T2D and 358 controls) were enrolled in this case-control study. *Fok*I, *Bsm*I, *Apa*I and *Taq*I SNPs of the VDR gene were genotyped using the restriction fragment length polymorphism method. The statistical difference in genotype distribution among the groups was assessed by the χ^2 test. Logistic regression was performed to calculate odds ratios for the association of the genotype frequencies between different groups with risk of MetS and T2D.

Results: The most common genotypes for the *Bsm*I, *Apa*I, and *Taq*I SNPs were Bb, Aa, and TT, respectively, whereas for *Fok*I, they were FF. Adjusted χ^2 test revealed no difference between the groups in the genotypes frequencies of 4 VDR polymorphisms in T2D subjects. T2D patients with Tt genotype presented a significantly higher FBS (p=0.009) than those with TT and tt genotypes in *Taq*I polymorphism. Logistic regression showed no association between MetS risk and VDR genotypes.

Conclusion: In conclusion, no evidence was found showing that VDR gene polymorphisms have a role in the risk of T2D and MetS in Iranian subjects. Further examination should be carried out on large prospective cohort studies, which apply genome wide association to evaluate the direct effect of these polymorphisms on T2D.

Keywords: Vitamin D receptor, Polymorphism, Gene, Type 2 diabetes, Metabolic syndrome

Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir at 9:59 IRST on Sunday October 30th 2016

www.SID.ir