Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2014; 17(90): 27-36

The association study of rs17173608 single-nucleotide polymorphism in the chemerin gene with gestational diabetes

Hsanvand Z[1], Jalali Mashayekhi F[1], Sadeghi A[2]*, Rezvanfar MR[3], Goodarzi MT[4]

1. Department of Biochemistry and Genetics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
2. Molecular and Medicine Research Center, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
3. Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Ira
4. Research Center for Molecular and Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Received: 5 Aug 2014, Accepted: 1 Oct 2014

Abstract

Background: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with first dignosis during pregnancy. There is some evidence indicating that chemerin play a role in the development of GDM. In this study, for the first time, a possible association of rs17173608 polymorphism in the chemerin gene with the risk of GDM in Arak population was investigated.

Materials and Methods: In this case-control study, 120 GDM and 150 pregnant women with normal glucose tolerance were selected. GDM was confirmed by oral glucose tolerance according to the new IADPSG criteria. Genomic DNA was extracted from EDTA treated whole blood .The polymorphism of chemerin gene was determined using tetra-amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR).

Results: The genotype frequencies of TT, GT and GG at rs17173608 were respectively 81.7%, 17.5% and 0.8% in the GDM group and 73.3%, 25.3% and 1.3% in the control group. There were no statistical differences in genotype frequencies between case group and the control group. Also, allele frequencies in the GDM group (T,90.4% , G 9.6%), did not differ significantly from the control group (T 96% ,G 14%). No association was found between genotype frequencies and FBS, 1h, 2 h and BMI.

Conclusion: The present study show that the rs17173608 polymorphism in the chemerin gene is not associated with the development of glucose intolerance and GDM in the studied population.

Keywords: Chemerin, Gestational diabetes, rs17173608 SNP

*Corresponding Author:
Address: Molecular and Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Ira
Email: sadeghi@arakmu.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۷، شماره ۹ (شماره پیاپی ۹۰)، آذر ۱۳۹۳، ۳۶-۲۸

بررسی همراهی چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs17173608 ژن کمرین با دیابت بارداری

زهرا حسنوند[۱]، فریده جلالی مشایخی[۲]، عبدالرحیم صادقی[۳*]، محمد رضا رضوانفر[۴]، محمدتقی گودرزی[۵]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات پزشکی و ملکولی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک ، ایران

۴- دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۵- استاد، مرکز تحقیقات پزشکی ملکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۹

چکیده

زمینه و هدف: دیابت بارداری به عنوان عدم تحمل گلوکز تعریف می شود و برای اولین بار طی بارداری تشخیص داده می شود. برخی مطالعات نقش کمرین را در روند ایجاد دیابت بارداری نشان می دهند. در این مطالعه، برای اولین بار همراهی چند شکلی rs17173608 ژن کمرین با احتمال ابتلا به دیابت بارداری در جامعه زنان شهر اراک بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی- شاهدی، ۱۲۰ زن با دیابت بارداری و ۱۵۰ زن باردار با تست تحمل گلوکز طبیعی انتخاب شدند. دیابت بارداری با تست تحمل خوراکی گلوکز و بر اساس معیار جدید کارگروه مطالعات بارداری انجمن بین المللی دیابت مورد تایید قرار گرفت. نمونه DNA از خون تام حاوی ضد انعقاد EDTA استخراج گردید. چند شکلی ژن کمرین با استفاده ازروش T-ARMS PCR تعیین شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ های GT، TT و GG در rs17173608 به ترتیب در گروه دیابت بارداری ۸۱/۷، ۱۷/۵ و ۰/۸ درصد و در گروه کنترل ۷۳/۳، ۲۵/۳ و ۱/۳ درصد به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ ها بین گروه دیابت بارداری وکنترل اختلاف معنی داری را نشان نداد. هم چنین، فراوانی آللی درگروه دیابت بارداری (۹/۶ درصد G، ۹۰/۴ درصد T) تفاوت معنی داری با گروه کنترل (۱۴ درصد G، ۹۶ درصد T) نداشت. هم چنین ارتباطی بین فراوانی ژنوتیپ ها و سطح قند خون ناشتا، قند یک ساعته وقند دوساعته و نمایه توده بدنی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می دهد چند شکلی rs17173608 در ژن کمرین با احتمال بروز دیابت بارداری در جمعیت مورد مطالعه همراهی ندارد.

واژگان کلیدی: کمرین، دیابت بارداری، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs17173608

* **نویسنده مسئول:** اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، مرکز تحقیقات پزشکی و مولکولی، گروه بیوشیمی و ژنتیک

Email:sadeghi@arakmu.ac.ir

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

مقدمه

بارداری یک شرایط فیزیولوژیک است که با تغییرات متابولیکی همراه می‌باشد. این تغییرات نشان دهنده رشد و تکامل جنین است. عدم تنظیم این فرآیندهای فیزیولو ژیک باعث بروز مشکلاتی از جمله دیابت بارداری می‌شود(۱). دیابت بارداری یک نوع اختلال عدم تحمل گلوکز است که برای اولین بار در دوران بارداری تشخیص داده می شود(۲). شیوع دیابت بارداری از ۱ تا ۱۴ درصد در دنیا می باشد(۳). در ایران شیوع این بیماری بین ۰/۷ تا حدود ۱۹ درصد متغیر است(۴). این اختلال سبب ایجاد عوارضی در مادر و نوزاد در دوره بارداری و بعد از تولد می شود. مطالعات قبلی نشان داده اند که خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان با سابقه دیابت بارداری افزایش می‌یابد. پره‌اکلامپسی و سزارین از عوارض دیگر دیابت بارداری برای مادر است. خطراتی که کودک را تهدید می کند شامل ماکروزومی، هیپوگلیسمی نوزادی و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در طول زندگی می‌باشد. افزایش دریافت غذا و توده چربی و نیز تغییر در حساسیت به انسولین از تغییرات مهم در دوره بارداری می‌باشد(۵، ۶). در دهه گذشته مشخص شد که بافت چربی به عنوان یک غده اندوکرین فعال عمل می‌کند. بافت چربی هورمون‌هایی به نام آدیپوکین ترشح نموده که در بافت‌های هدف به عنوان سیتوکین عمل می‌کنند. آدیپوکین‌ها در تنظیم فرآیندهایی مانند اشتها، متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و تعادل انرژی دخالت دارند(۷). شواهد اپیدمیولوژیک فراوانی نشان می‌دهد که چاقی فاکتور مهمی برای ایجاد دیابت است، اما مکانیسم این ارتباط کاملا مشخص نیست(۸). برخی مطالعات ارتباط بین چاقی و افزایش سطح آدیپوکین‌ها را پیشنهاد می کنند(۹). کمرین آدیپوکینی است که در تولید چربی، متابولیسم انرژی و التهاب نقش دارد. کمرین به عنوان رابط بین چاقی و ایجاد دیابت نوع ۲ پیشنهاد شده است(۱۰). سطح پلاسمایی کمرین در افراد دیابتی افزایش نشان می‌دهد و این افزایش متناسب با توده چربی و مقاومت به انسولین می باشد(۱۱). در سال‌های اخیر پژوهش‌های فراوانی در زمینه ارتباط بین کمرین، چاقی و اختلالات متابولیکی مانند دیابت بارداری در زنان باردار و نوزادان آنها انجام شده است. این تحقیقات نتایج متفاوت و متناقضی را نشان می‌دهند(۶، ۱۲، ۱۳). نتایج مطالعه نظریان و همکاران نشان داد که سطح سرمی کمرین در زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل می باشد(۱۴). در مطالعه دیگری سطح سرمی کمرین در زنان باردار نسبت به گروه کنترل کاهش چشم‌گیری نشان داد. نویسندگان این مقاله نتیجه گرفتند افزایش سطح کمرین در بارداری طبیعی مانع مقاومت به انسولین و القا دیابت می‌شود(۱۲). عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در بروز دیابت بارداری نقش دارند. بر این اساس، مطالعاتی در زمینه شناسایی چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های رمز کننده آدیپوکین‌های مرتبط با دیابت بارداری انجام شده است(۱).

بدین منظور در این مطالعه برای اولین بار فراوانی چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) rs17173608 در ژن کمرین (RARRES) در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفت و فراوانی آن با زنان باردارطبیعی به عنوان گروه کنترل مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد - شاهدی نمونه‌های دیابت بارداری و کنترل از بیمارستان آیت الله طالقانی و پایگاه بهداشتی مرسلی و آزمایشگاه تشخیص پزشکی سینای شهرستان اراک جمع‌آوری گردید.

۱۲۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۱۵۰ زن باردار غیردیابتی وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تکمیل فرم رضایت نامه، عدم ابتلا به دیابت پیش از بارداری، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن (مانند بیماری‌های کبدی، کلیوی، بیماری‌های قلبی عروقی، هیپرلیپیدمی، التهابی و پلی کیستیک) و عدم ابتلا به بیماری‌های صعب العلاج بود. مشخصات کامل، سن بارداری، تعداد زایمان، تعداد فرزندان، تعداد سقط جنین، مرده زایی، سوابق بیماری‌های قبلی، دارو های خوراکی، سابقه بیماری دیابت در بستگان، اندازه‌گیری وزن، قد و نمایه توده بدنی (BodyMass Index –BMI) ثبت گردید.

ارزیابی‌های آزمایشگاهی و غربالگری

نمونه‌گیری از خون وریدی انجام شد. جهت انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی، نمونه سرم در لوله حاوی ژل

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

جمع‌آوری شد. جهت بررسی‌های ژنتیکی، ۳ میلی لیتر از خون تام در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری گردید. به منظور غربال‌گری و تشخیص دیابت بارداری از تست تحمل گلوکز خوراکی (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT) با ۷۵ گرم گلوکز استفاده شد. این تست توسط سازمان جهانی بهداشت و کارگروه مطالعات بارداری انجمن بین المللی دیابت در سال ۲۰۱۳ توصیه شده است(جدول۱).

جدول ۱. معیار تشخیص دیابت بارداری توسط کارگروه مطالعات بارداری انجمن بین المللی دیابت

قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	≥۹۲	غیر طبیعی
قند خون ۱ ساعت پس از مصرف گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	≥۱۸۰	
قند خون ۲ ساعت پس از مصرف گلوکز (میلی گرم بر دسی لیتر)	≥۱۵۳	

درصورتی که حداقل یکی از نتایج آزمایش قند خون (قند ناشتا، قند یک ساعته یا دو ساعته) غیرطبیعی باشد، تشخیص دیابت بارداری قطعی بوده و اقدام لازم جهت درمان، ضروری می باشد. سطح گلوکز سرم با روش آنزیماتیک GOD/PAP توسط کیت Randox و دستگاه خوانش‌گر هیتاچی ۹۰۲ ارزیابی شد.

جدول ۲. پرایمرهای مورد استفاده برای شناسایی SNP در rs۱۷۱۷۳۶۰۸ ژن کمرین

پلی مورفیسم ژن	پرایمرها	توالی (/۵ به /۳)
Chemerin rs17173608	IF (G allele)	ATTGCTATAGTCCAGTGCCCTTGG
	IR (T allele)	CCAGTTCCCTCTGTCGGCTTAA
	OF	GTCAGACCCATGCAGTTTTCAAAC
	OR	GAGTTCCTCTCTCAAGCATCAGGG

IF: پرایمر رفت داخلی.IR: پرایمر برگشت داخلی. OF: پرایمر رفت خارجی. OR: پرایمر برگشت خارجی

ارزیابی‌های ژنتیکی

DNA ژنومی نمونه خون تام حاوی EDTA با استفاده از کیت DNA-PLUS از شرکت سیناکلون ایران بر اساس دستورالعمل کیت استخراج گردید و تا زمان انجام واکنش‌های PCR در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای تعیین ژنوتیپ ژن کمرین (RARRES) در ناحیه چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs۱۷۱۷۳۶۰۸ از روش T-ARMS-PCR استفاده شد. در تکنیک T-ARMS-PCR از چهار پرایمر استفاده می‌شود. دو پرایمر به عنوان پرایمر خارجی استفاده می‌شود و قطعه حاصل از جفت پرایمرخارجی کنترل نامیده می‌شود. دو پرایمر دیگر پرایمرهای داخلی می‌باشد. این پرایمرها براساس نوع آلل‌ها طراحی شده و هر کدام از این پرایمرها فقط در حضور یکی از آلل‌ها ظاهر می‌شوند. یکی از کاربردهای این تکنیک، استفاده از آن برای چندشکلی‌های فاقد جایگاه برش برای آنزیم‌های محدود کننده است.

توالی پرایمرهای رفت و برگشت و پرایمرهای داخلی به منظور تکثیر ناحیه مورد نظر بر اساس مطالعه هاشمی و همکاران(۱۵) انتخاب شد. جدول ۲ توالی پرایمرها را نشان می‌دهد.

مواد و مقادیر مورد نیاز برای واکنش PCR:

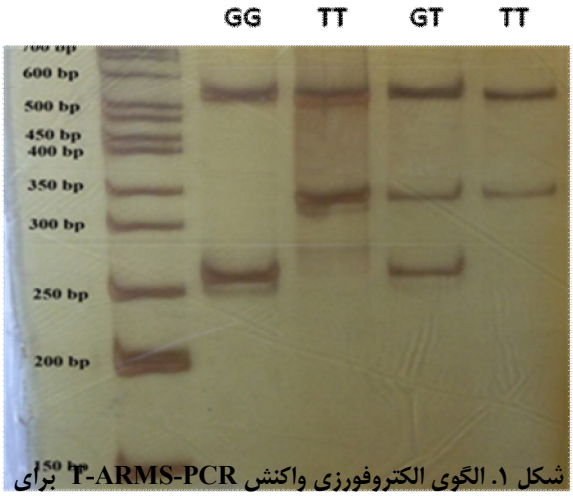
Master Mix PCR مورد استفاده جهت تکثیر ناحیه مورد نظر DNA از شرکت سیناکلون خریداری شد. هر واکنش شامل ۱ میکرولیتر DNA الگو، ۰/۵ میکرولیتر از هریک از پرایمرهای خارجی (۵ میکرو و مول) ۰/۷ میکرولیتر از هریک از پرایمرهای داخلی (۵ میکرو مول) و ۱۲/۵ میکرولیتر مخلوط اصلی PCR (۲X) که با آب مقطر دیونیزه به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانده شد.

شرایط دمایی بهینه برای تکثیر DNA شامل دمای واسرشت اولیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه و سپس ۳۵ چرخه شامل: مرحله واسرشت در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، مرحله اتصال پرایمر در ۶۴درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، مرحله بازآرایی در ۷۲ درجه

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

سانتی‌گراد به مدت ۵۵ ثانیه و بازآرایی نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود.

محصولات PCR بر روی ژل اکریل آمید ۸ درصد الکتروفورز شد و سپس با نیترات نقره رنگ آمیزی گردید. قطعه bp ۵۴۹ (حاصل فعالیت پرایمرهای OF و OR) به عنوان کنترل در همه نمونه‌ها وجود دارد. افراد هموزیگوت GG دارای دو باند bp ۲۶۲ (حاصل فعالیت پرایمرهای IF و OR) و باند bp ۵۴۹ (حاصل فعالیت پرایمرهای OF و OR)، افراد هموزیگوت دارای ژنوتیپ TT دارای دو باند bp ۳۳۲ (حاصل فعالیت پرایمرهای IR و OF) و باند bp ۵۴۹ (حاصل فعالیت پرایمرهای OF و OR) می باشد. افراد هتروزیگوت با ژنوتیپ GT دارای سه باند bp ۲۶۲ (آلل G) و bp ۳۳۲ (آلل T) و bp ۵۴۹ (باند کنترل) می‌باشد. شکل ۱ الگوی باندهای حاصل را روی ژل اکریل آمید نشان می‌دهد.



شکل ۱. الگوی الکتروفورزی واکنش T-ARMS-PCR برای شناسایی چند شکلی rs17173608 ژن کمرین . سمت چپ DNA مارکر۵۰bp، باند ۲۶۲ جفت باز برای آلل G، باند ۳۳۲ جفت باز برای آلل T، باند ۵۴۸ جفت باز برای پرایمر خارجی (باند کنترل).

در پایان برای ارتباط بین ژنوتیپ‌ها با متغیرهای دیابت بارداری از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید. با استفاده از تست آنووا تاثیر ژنوتیپ بر متغیرها بررسی شد. با مدل رگرسیون لجستیک توزیع ژنوتیپی و صفات کمی آنالیز شد. برای ارتباط ژنوتیپ و بیماری مقایسه صفات کیفی از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. هم‌چنین سطح معنی‌داری نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه شامل ۱۲۰ نفر زن باردار دیابتی و ۱۵۰ نفر زن باردار نرمال به عنوان گروه کنترل بود. مشخصات دموگرافیک و بیوشیمیایی گروه کنترل و گروه دیابت بارداری به تفکیک در جدول ۳ نشان داده شده است. میانگین سنی در گروه دیابت بارداری ۲۸/۸۴±۴/۰۲ و گروه کنترل ۲۸/۰۸±۲/۸۸ بود. مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک در دو گروه نشان داد اختلاف معنی‌داری بین سن، تعداد زایمان، تعداد بارداری، تعداد فرزند و تعداد سقط در دو گروه وجود ندارد($p>۰/۰۵$). اما شاخص توده بدنی در زنان باردار دیابتی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد ($p<۰/۰۰۰۱$). آنالیز یافته‌های بیوشیمیایی نشان داد میزان قند ناشتای خون، قند ساعت اول و قند ساعت دوم به طور معنی‌داری در زنان باردار دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش دارد ($p<۰/۰۰۰۱$). فراوانی ژنوتیپی و آللی rs17173608 ژن کمرین در گروه دیابت بارداری و گروه کنترل به تفکیک در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۳. ویژگی های دموگرافیک و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه

متغیرها*	گروه کنترل (تعداد ۱۵۰)	گروه دیابت بارداری (تعداد ۱۲۰)	p
سن	۲۸/۰۸±۲/۸۸	۲۸/۸۴ ± ۴/۰۲	۰/۱۱
تعداد زایمان	۰/۶۷ ± ۰/۷۷	۰/۷۴ ± ۰/۸۴	۰/۴۴
تعدادبارداری	۲/۰۲± ۰/۹۷	۲/۰۳ ± ۰/۹۹	۰/۹۶
تعداد فرزند	۰/۷۷ ± ۰/۷۵	۰/۷۲ ± ۰/۸۷	۰/۵۷
تعداد سقط	۰/۲۸ ± ۰/۵۴	۰/۳۳ ± ۰/۶۲	۰/۵۲
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) **	۲۵/۴۵ ± ۴/۴۵	۲۷/۳۹ ± ۴/۱۳	۰/۰۰۰۱
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر) **	۷۹/۱۶ ± ۸/۹۸	۱۱۰/۱۹ ± ۳۰/۳۹	۰/۰۰۰۱
قند ساعت اول **	۱۲۶/۸۳±۳۷/۷۲	۱۷۲/۸۰ ± ۳۷/۱	۰/۰۰۰۱
قند ساعت دوم **	۱۰۳/۵۹±۵۶/۹۷	۱۳۹/۹۶ ± ۳۷/۵۱	۰/۰۰۰۱

* کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند
**اختلاف معنی‌دار بود ($p < ۰/۰۵$)

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

جدول ۴. فراوانی چند شکلی ژنوتیپی و آللی rs17173608ژن کمرین دو گروه دیابت بارداری و کنترل

ژنوتیپ‌ها	گروه دیابت بارداری		گروه کنترل		نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪)	p
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
TT	۹۸	۸۱/۷	۱۱۰	۷۳/۴		
TG	۲۱	۱۷/۵	۳۸	۲۵/۳	۰/۶۲ (۰/۳۴۱ –۱/۱۲۹)	۰/۱۱۸
GG	۱	۰/۸	۲	۱/۳	۰/۵۶۱ (۰/۰۵ – ۶/۲۸)	۰/۶۳۹
فراوانی‌های آللی						
T	۲۱۷	۹۰/۴	۲۵۸	۹۶	۱/۵۳ (۰/ ۸۹۵ –۲/۶۳۴)	۰/۱۱۹
G	۲۳	۹/۶	۴۲	۱۴		

شیوع فراوانی ژنوتیپ‌های TG،TT و GG در زنان باردار دیابتی به ترتیب ۸۱/۷، ۱۷/۵ و ۰/۸ درصد و در گروه کنترل به ترتیب ۷۳/۴، ۲۵/۳ و ۱/۳ درصد بود. آنالیز نتایج اختلاف معنی‌داری بین فراوانی سه ژنوتیپ TG،TT وGG درگروه دیابت بارداری و کنترل نشان نداد (p>۰/۰۵). در شرایطی که ژنوتیپ TT به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شد، برای ژنوتیپ GG شانس خطر ۰/۶۲ با فاصله اطمینان ۱/۱۲۹-۰/۳۴۱ و برای ژنوتیپ TG شانس خطر ۰/۵۶۱ با فاصله اطمینان ۶/۲۸- ۰/۰۵ بود(p>۰/۰۵). شیوع فراوانی آلل‌های T وG در زنان باردار دیابتی به ترتیب ۹۰/۴ و ۹/۶ درصد و در گروه کنترل به ترتیب ۹۶ و ۱۴ درصد بود. در حالتی که آلل G به عنوان مرجع در نظر گرفته شود، شانس خطر برای آلل۱/۵۳ با فاصله اطمینان ۲/۶۳۴-۰/۸۹۵ و p>۰/۰۵ بود.

جدول ۵ مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه و نتایج بیوشیمیایی را نسبت به ژنوتایپ نشان می‌دهد. آنالیز آماری نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین متغیرها و ژنوتایپ‌های مختلف وجود ندارد(p>۰/۰۵)

جدول ۵. وضعیت آنتروپومتری و بیوشیمیایی در جمعیت مورد مطالعه بر اساس ژنوتیپ rs17173608

متغیرها *	ژنوتیپ rs17173608			
	TT	TG	GG	p
سن	۲۸/۴۹±۳/۹۹	۲۸/۰۵±۳/۸۲	۳۱±۴/۵۸	۰/۴
تعداد زایمان	۰/۷۲±۰/۸۱	۰/۶۳±۰/۷۶	۱±۱	۰/۶
تعدادبارداری	۲/۰۵±۱/۰۲	۱/۹۲±۰/۸۵	۲/۳۳±۰/۵۷	۰/۵
تعداد فرزند	۰/۷۶±۰/۸۲	۰/۶۹±۰/۷۷	۰/۶۷±۰/۵۷	۰/۸۳
تعداد سقط	۰/۲۹±۰/۵۹	۰/۳۱±۰/۵۳	۰/۶۷±۰/۵۷	۰/۵۴
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۲۹±۴/۴۳	۲۶/۲۶±۴/۳۳	۲۸/۶۷±۴/۹۵	۰/۶۴
قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۹۳/۱۲±۲۴/۸۶	۹۲/۶۴±۳۱/۵۶	۹۲±۱۹/۲۸	۰/۹۹
تست تحمل گلوکز خوراکی یک ساعته (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۴۶±۴۳/۴۷	۱۴۸/۷۳±۴۵/۴۷	۱۳۹±۵۰/۴۱	۰/۹۱
تست تحمل گلوکز خوراکی دو ساعته (میلی گرم بر دسی لیتر)	۱۲۰/۹۷±۵۵/۰۱	۱۱۷/۹۷±۴۲/۱	۷۰/۳۳±۳۳/۳۲	۰/۲۴

*کلیه متغیرها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

بحث

کمرین آدیپوکینی است که بیان آن در بافت چربی افراد چاق افزایش می‌یابد. درانسان سطح پلاسمایی کمرین با شاخص توده بدن، تری گلیسرید و فشار خون مرتبط است. نتایج بررسی‌ها در مورد اثر کمرین بر هموستاز گلوکز متناقض است(۱۶). در مطالعات قبلی برای بررسی ارتباط بین سطح کمرین و دیابت بارداری، میزان کمرین در زنان باردار دیابتی سنجش و با زنان باردار سالم مقایسه گردید(۱۳، ۱۴). تا کنون مطالعه‌ای در مورد همراهی چندشکلی ژن کمرین و دیابت بارداری گزارش نشده است. هم‌چنین مطالعات اندکی در زمینه ژنتیک دیابت بارداری در ایران انجام شده است. در این مطالعه برای اولین بار ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن کمرین (RARRES) و خطر ابتلا به دیابت بارداری در شهر اراک مورد بررسی قرارگرفته است. در این پژوهش چند شکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) rs17173608 دراینترون ۳ ژن کمرین با آلل اجدادی T و آلل جهش یافته G در بیماران مبتلا به دیابت بارداری و گروه کنترل بررسی شد. فراوانی ژنوتیپ TT در گروه دیابت بارداری بیشتر از گروه کنترل بود. هم‌چنین فراوانی ژنوتیپ TG در گروه کنترل بیشتر از گروه دیابت بارداری بود. به نظر می‌رسد که ژنوتیپTG نقش محافظتی را در برابر بروز بیماری داشته باشد. در کل، اختلاف فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. هم‌چنین اختلاف معنی‌داری در فراوانی آللی در گروه دیابت بارداری و کنترل مشاهده نشد. خطرابتلا به دیابت بارداری در افراد دارای آلل T نسبت به افراد دارای آلل G بیشتر بود (۱/۵۳برابر)، گرچه این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. بنابراین ارتباط معنی‌داری بین فراوانی آللی ژن کمرین با خطر ابتلا به دیابت بارداری در جمیعت مورد مطالعه مشاهده نشد.

شاخص توده بدنی در گروه دیابت بارداری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد. بر اساس مطالعات قبلی، افزایش این شاخص می‌تواند عامل مقاومت به انسولین باشد. هم‌چنین بین فراوانی ژنوتیپ و سطح قند خون ناشتا، قند یک ساعته و قند دوساعته و شاخص توده بدنی رابطه معنی‌داری وجود نداشت. بنا براین می‌توان نتیجه گرفت انواع ژنوتیپ‌های مورد بررسی بر متغیرهای مورد نظر در این مطالعه تاثیرگذار نمی‌باشد.

پیش از این مطالعاتی در ارتباط با چندشکلی برخی ژن ها با دیابت بارداری انجام شده است. نتایج یک مطالعه متا آنالیز نشان داده است بین چند شکلی ژن‌های rs39300(SSR)، rs2383208(CDKN2A2B)، rs10830963 (MTNR1B) و دیابت بارداری ارتباط معنی‌داری وجود دارد. در همین مطالعه چند شکلی ژن‌های rs4607517 (GCK)، rs7554880 (CDKAL1) و دیابت بارداری رابطه معنی‌داری را نشان نداد(۱۷). در یک مطالعه مروری ارتباط معنی‌داری بین احتمال ابتلا به دیابت بارداری با چند شکلی‌های rs12255372(TCF7L2)، rs1799884(230G/A, GCK)، (IGF2BP2) rs4402960، rs387153 (MTNR1B)، (Gly972Arg, rs1801278(IRS1، rs5219(E23K,KCNJ11)، rs 7903146(TCF7L2) نشان داده شد. چند شکلی در ژن rs7903146 (TCF7L2) ارتباط قوی‌تری نسبت به سایر ژن‌ها نشان داده است(۱۸).

تحقیقاتی در زمینه نقش آدیپوکین‌ها در بروز دیابت بارداری نیز انجام شده است. مطالعه بینرتوا و همکاران نشان داد رابطه معنی‌داری بین چند شکلی G/A -2548 در ژن لپتین و دیابت بارداری وجود دارد(۱۹). هان وهمکاران نشان دادند بین پلی مورفیسم 45T/G در ژن آدیپونکتین و دیابت بارداری رابطه معنی‌داری وجود دارد(۲۰). در مطالعه‌ای که توسط هاشمی و همکاران انجام شد بین چند شکلی rs17173608 ژن کمرین و احتمال ابتلا به سندرم متابولیک رابطه معنی‌داری مشاهده شده است(۱۵). نتایج تحقیقات هم‌چنین ارتباط بین چند شکلی ژن کمرین و توده چربی احشایی و ابتلا به چاقی را نشان می‌دهد(۲۱). کمرین به میزان بالا در بافت‌هایی مانند کبد و بافت چربی سفید بیان می شود. کمرین در تنظیم آدیپوژنز، متابولیسم و تمایز آدیپوسیت‌ها و تغییر بیان ژن‌های مهم در

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

متابولیسم گلوکز و لیپید نقش دارد(۲۲). تحقیقات نشان داده است کمرین دارای نقش پیش التهابی بوده و سطح آن در انسان ارتباط مثبت با سطح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱ (Inter leukin-IL)، فاکتور نکروز دهنده تومور (Tumor Necrosis factor-INF) و CRP دارد(۲۳). نتایج بررسی‌ها در مورد اثر کمرین بر هموستاز گلوکز متناقض است(۲۴، ۲۵). برخی مطالعات نشان داد که در سلول‌های اسکلتی که تحت تاثیر کمرین قرار داشتند، برداشت گلوکز مهار و حساسیت به انسولین کاهش یافت(۲۶). در تحقیق دیگری نشان داده شد که کمرین باعث افزایش بیان GLUT2 و در نتیجه افزایش برداشت کبدی گلوکز می‌شود(۲۷). هم‌چنین نشان داده شده است که کمرین با مقاومت به انسولین القا شده توسط چاقی مرتبط است(۲۸). مطالعه تاکاهاشی و همکاران نشان داد که کمرین در آدیپوسیت‌ها برداشت گلوکز و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد و افزایش سطح کمرین را یک مکانیسم جبرانی در افراد با مقاومت به انسولین دانستند. مطالعه تاکاهاشی در سال ۲۰۱۱ بر روی موش‌های دچار کمبود کمرین نشان داد که عدم تحمل گلوکز ناشی از افزایش تولید گلوکز کبدی و اختلال در ترشح انسولین می باشد(۲۹). غلظت پلاسمایی کمرین به میزان قابل توجهی در افراد مبتلا به نوع ۲ دیابت افزایش می‌یابد(۲۸). در مقابل، تحقیق دیگری نشان داد که تغییر قابل توجهی در میزان کمرین در گردش خون افراد دیابتی نوع ۲ در مقایسه با افراد نرمال وجود ندارد(۱۶).

نتیجه گیری

مطالعه حاضر برای اولین بار ارتباط بین چند شکلی ژن کمرین وخطرابتلا به دیابت بارداری را مورد مطالعه قرارداده است. نتایج این مطالعه همراهی بین چندشکلی rs17173608 ژن کمرین و خطر ابتلا به دیابت بارداری در جمعیت مورد مطالعه را نشان نداد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی جمیعت‌های مختلف با حجم نمونه بیشتر و بر روی نژادهای مختلف و فاکتورهای بیشتری مورد تحقیق قرارگیرد. هم‌چنین همراهی سایر چند شکلی‌های ژن کمرین با خطرابتلا به دیابت بارداری مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از طرح تحقیقاتی شماره ۹۲۶ می‌باشد و هزینه انجام آن توسط دانشگاه علوم پزشکی اراک تامین شده است. نویسندگان مقاله از خانم دکتر فراهانی و پرسنل محترم بیمارستان طالقانی دانشگاه علوم پزشکی اراک و هم‌چنین مسئولین آزمایشگاه سینا تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. Beltcheva O, Boyadzhieva M, Angelova O, Mitev V, Kaneva R, Atanasova I. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes. Archives of gynecology and obstetrics. 2014;289(4):743-8.
2. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2014;9(1):e87863-4.
3. Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. 2012; 40(5): 511-20.
4. Ayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility. 2013; 15(40): 16-23.[persian]
5. Chamberlain C, McNamara B, Williams ED, Yore D, Oldenburg B, Oats J, et al. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States: a systematic review of the evidence for screening in early pregnancy. Diabetes/metabolism research and reviews. 2013; 29(4):241-56.
6. Garces M, Sanchez E, Acosta B, Angel E, Ruíz A, Rubio-Romero J, et al. Expression and

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

regulation of chemerin during rat pregnancy. Placenta. 2012; 33(5):373-8.
7. Yang M, Yang G, Dong J, Liu Y, Zong H, Liu H, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. Journal of Investigative Medicine. 2010;58(7):883-6.
8. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European heart journal. 2008;29(24):2959-71.
9. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. Endocrine. 2012;42(2):243-51.
10. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2010; 21(11): 660-7.
11. Rourke J, Dranse H, Sinal C. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. Obesity Reviews. 2013;14(3):245-62.
12. Garces MF, Sanchez E, Ruíz-Parra AI, Rubio-Romero JA, Angel-Müller E, Suarez MA, et al. Serum chemerin levels during normal human pregnancy. Peptides. 2013;42:138-43.
13. Hare K, Bonde L, Svare J, Randeva H, Asmar M, Larsen S, et al. Decreased plasma chemerin levels in women with gestational diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2014; 31(8): 936-40.
14. Nazarian A, Niknam F, Mazloumzadeh S, Kashanian M, Mazloumi S. The Relation of Serum Chemerin Levels with Parameters of Metabolic Syndrome between Pregnant Women with Gestationl Diabetes and Normal Pregnant Women. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2013;14(5):423-9.[persian]
15. Hashemi M, Rezaei H, Eskandari-Nasab E, Zakeri Z, Taheri M. Association between chemerin rs17173608 and vaspin rs2236242 gene polymorphisms and the metabolic syndrome, a preliminary report. Gene. 2012; 510(2): 113-7.
16. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology. 2007;148(10):4687-94.
17. Mao H, Li Q, Gao S. Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. PloS one. 2012;7(9):e45882-3.
18. Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Human reproduction update. 2013; 19(4): 376-90.
19. Vaškù JAB, Vaškù A, Dostálová Z, Bienert P. Association of leptin genetic polymorphism-2548 G/A with gestational diabetes mellitus. Genes & nutrition. 2006;1(2):117-23.
20. Han Y, Zheng Y-l, Fan Y-p, Liu M-h, Lu X-y, Tao Q. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. Clinical and experimental medicine. 2014:1-7.
21. Müssig K, Staiger H, Machicao F, Thamer C, Machann J, Schick F, et al. RARRES2, encoding the novel adipokine chemerin, is a genetic determinant of disproportionate regional body fat distribution: a comparative magnetic resonance imaging study. Metabolism. 2009; 58(4): 519-24.
22. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. Journal of Biological Chemistry. 2007;282(38):28175-88.
23. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. European Journal of Endocrinology. 2009;161(2):339-44.
24. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, et al. Interleukin-1ß induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regulatory peptides. 2009; 154(1):102-6.
25. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in

Downloaded from amuj.arakmu.ac.ir at 13:21 +0330 on Monday January 22nd 2018

3T3-L1 adipocytes. FEBS letters. 2008; 582(5): 573-8.
26. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrighs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. Diabetes. 2009;58(12):2731-40.
27. Ferraccioli G, Gremese E. Adiposity, joint and systemic inflammation: the additional risk of having a metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2011;141:w13211-2.
28. Hu W, Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients. Diabetes research and clinical practice. 2011;91(2):159-63.
29. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, et al. Chemerin regulates [bgr]-cell function in mice. Scientific reports. 2011;1.