

بررسی پراکندگی پلی مورفیسم ژن *SLC30A8* (rs13266634) در بیماران دیابتی نوع ۲ در غرب استان مازندران - ایران

محمد شکرزاده^۱، عباس محمدپور^۲، مهیار گرامی^۳، مصطفی دریائی^۴،
مهدی عباسی روشن^۵، مهران رجبی صحنه سرائی^{*۵}

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع ۲ یک گروه نا همگن پیچیده ای از شرایط متابولیکی است که با افزایش سطح قند خون به علت اختلال در عملکرد انسولین و یا ترشح انسولین توصیف می شود. ژن *SLC30A8* به عنوان یکی از ژنهای عمده مستعد کننده ابتلا به دیابت نوع ۲ در نظر گرفته شده است.

روش بررسی: در این مطالعه ی مورد - شاهدی ۱۳۵ بیمار و ۷۶ فرد سالم حضور یافتند. ۵cc از خون محیطی افراد دیابتی و افراد سالم (کنترل) در لوله های حاوی EDTA جمع آوری شد. DNA ژنومی با استفاده از روش Salting-out استخراج شد و با استفاده از روش PCR-RFLP بررسی ژنوتیپی پلی مورفیسم انجام شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ و فراوانی آللی پلی مورفیسم rs13266634 به طور معنی داری بین بیماران دیابتی نوع ۲ و افراد غیر دیابتی متفاوت بود (به ترتیب $p=0/0003$ و $p=0/0664$). فراوانی آلل C در گروه دیابت نوع ۲، ۸۹٪ و در افراد غیر دیابتی ۶۷٪ بود و این آلل به طور قابل توجهی با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط داشت ($OR=10/0$ ، $1/9124 - 591/3058$ ، $924/239 - 2/924$ ، $100\% CI$).

نتیجه گیری: نتایج ما ارتباط بین پلی مورفیسم rs13266634 ژن *SLC30A8* و افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در غرب مازندران را تایید می کند.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، پلی مورفیسم rs13266634، ژن *SLC30A8*، PCR-RFLP.

۱-دانشیار گروه سم شناسی و فارماکولوژی.

۲-استادیار گروه سم شناسی و فارماکولوژی.

۳-استادیار گروه فیزیولوژی گیاهی.

۴-کارشناس ارشد ژنتیک.

۵-دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک.

۱-گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳-گروه فیزیولوژی گیاهی، موسسه ی غیر انتفاعی سنا، مازندران، ساری، ایران.

۴-گروه ژنتیک، موسسه ی غیرانتفاعی سنا، مازندران، ساری، ایران.

*نویسنده مسؤول:

مهران رجبی صحنه سرائی؛ گروه ژنتیک، موسسه غیر انتفاعی سنا، ساری، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۲۹۲۲۸۰۶۳

Email: mehnanrajabii67@gmail.com

مقدمه

دیابت یکی از بیماری‌های غددی شایع در جهان است، افراد دیابتی بیش از سایر افراد جامعه دچار مشکلات چشمی، عصبی، قلبی، عروقی و نارسایی‌های کلیوی می‌شوند (۱). دیابت به چهار گروه نوع یک، نوع دو، دیابت حاملگی و دیابت به علل متفرقه تقسیم بندی می‌شود که در این میان دیابت نوع ۲ شایعترین نوع دیابت بوده که ۹۰-۸۵ درصد دیابت را شامل می‌شود (۲). دیابت نوع ۲ یا دیابت غیر وابسته به انسولین اغلب در سنین بالا و بعد از ۴۰ سالگی رخ می‌دهد و در این نوع دیابت غالباً میزان انسولین خون بیماران افزایش پیدا کرده که حاکی از کاهش حساسیت سلولهای بدن به انسولین می‌باشد. با توجه به آنکه اکثر مبتلایان به دیابت نوع ۲ افراد چاق هستند ادعا شده است که چاقی عامل کاهش حساسیت سلولهای بدن به انسولین است، دیابت نوع ۲ در افراد چاق بیشتر دیده می‌شود و چاقی خود درجاتی از مقاومت به انسولین ایجاد می‌کند و درصد شیوع این بیماری در زنان بیش از مردان است (۳). تا سال ۱۹۸۵ میلادی ۳۰ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا بوده که این آمار تا سال ۲۰۰۸ به ۲۳۰ میلیون نفر رسیده است (۴). سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) who با توجه به آمار و روند رو به تزاید بیماری دیابت در جهان آن را به عنوان یک اپیدمی نهفته اعلام کرد، شیوع جهانی دیابت در سال ۲۰۱۰ در میان بزرگسالان (سنین ۲۰ تا ۷۹ سال) ۶/۴ درصد معادل ۲۸۵ میلیون نفر می‌باشد و این میزان به ۷/۷ درصد معادل ۴۳۹ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ افزایش خواهد داشت.

یکی از ژنهای مهم که در ایجاد بیماری دیابت تأثیر فراوانی دارد ژن *SLC30A8* می‌باشد که در خانواده ی *zinc transporters* قرار می‌گیرد و بر روی کروموزوم شماره ی هشت (8q24.11) قرار دارد و شامل ۸ آگزون و ۷ اینترون می‌باشد و همچنین پروتئین کد شده توسط این ژن دارای ۳۶۹ اسید آمینه می‌باشد (۵). مطالعات بسیاری در ارتباط با

zinc transporters صورت گرفته است و نشان داده اند که *zinc transporters* مانند: *SLC30A8* تا حدودی در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ تأثیر می‌گذارند و البته لازم به ذکر است که بعضی از واریانت‌ها و هاپلوتایپ‌های آنها تأثیر چندانی ندارند ولی بعضی از آنها مانند پلی مورفیسم‌های *rs1995222*، *rs7002176* و مهمترین آنها *rs13266634* دارای تأثیرات فراوانی در بیماری دیابت نوع ۲ می‌باشند (۶). انواع دیگری از پلی مورفیسم‌های *SLC30A8* با تأثیر بر روی سلولهای بتای لوزالمعده و ایجاد یکسری تغییرات باعث ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ می‌شوند، به این صورت که اختلال بر روی *SNP* های خاصی از *SLC30A8* ایجاد می‌شود که نقل و انتقال عنصر *Zn* (روی) را در بدن تحت تأثیر قرار می‌دهند و در نتیجه ترشح انسولین را مختل می‌کنند و علاوه بر این اتفاق این گونه‌های خاص و مختلف از *zinc transporters* یک پروتئین ناقل روی به نام *ZnT-8* را تولید می‌کنند و طی فعالیت این پروتئین بهره‌وری کمتری از تجمع روی و تبلور انسولین حاصل خواهد شد (۷). *Zn* (روی) یک یون فلزی ضروری برای ذخیره سازی انسولین و ترشح آن به وزیکول داخل سلولی می‌باشد و نقل و انتقال آن در داخل سلولهای بدن توسط *zinc transporters* تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۸). بررسی‌های فراوانی در مورد *zinc transporters* صورت گرفته است و طی این مطالعات به این نتیجه رسیدند که در بین تمامی *SNP* های این خانواده پلی مورفیسم *rs13266634* یکی از مهمترین آنها می‌باشد که تا حدودی تأثیر بسیار زیادی در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ دارد ولی این بدین معنی نیست که پلی مورفیسم‌های دیگر از این خانواده مانند: *rs7002176* و *rs1995222* در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ تأثیر نخواهند داشت (۹).

امروزه دیابت در سراسر دنیا بصورت یک اپیدمی بی سابقه در حال گسترش می‌باشد و با توجه به نقش عوامل

استخراج شده توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد. سپس، نمونه های DNA در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند (۱۰).

تعیین ژنوتیپ:

تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز به روش هضم آنزیمی (PCR-RFLP Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) انجام شد. تکثیر با استفاده از یک جفت پرایمر اختصاصی صورت گرفته و قطعه ای به طول ۷۶۲ جفت باز تولید شد و پرایمرها با استفاده از نرم افزار Gene Runner طراحی شده اند. توالی پرایمرها در جدول ۱ ذکر شده است. واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۲ میکرولیتر DNA ژنومی (100ng/μl)، ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس (Master mix PCR) و ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها (جدول ۱) که در نهایت با آب مقطر به حجم ۲۵ میکرولیتر رسیده است. برنامه ی زمانی واکنش PCR به شرح (جدول ۲) می باشد. سپس برای بررسی کیفیت محصول PCR، هر کدام از نمونه ها با الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی ژنوتیپ و غربالگری آلل ژن *SLC30A8*، روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم محدود کننده PvuII انجام گرفت، سپس محصولات PCR-RFLP به وسیله الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند (۱۰).

تجزیه و تحلیل آماری: به منظور تفسیر نتایج به دست آمده در این پژوهش بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار Medcalc (Version.21) انجام شد. آزمون های آماری (X^2) Chi-square و odds Ratio (OR) انجام گرفت و همچنین پارامترهایی مانند P-value, Confidence Interval (CI) نیز تعیین گردید.

ژنتیکی در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲، بررسی ژنهای مرتبط با این بیماری ضروری به نظر می رسد، لذا هدف از این پژوهش بررسی پراکندگی پلی مورفیسم ژن *SLC30A8* (rs13266634) در بیماران دیابتی نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک های غرب استان مازندران در سال ۹۵ می باشد.

روش بررسی

روش بررسی در این پژوهش از نوع مورد-شاهدی می باشد و جامعه مورد پژوهش و نمونه ها در این مطالعه ۲۱۱ نفر شامل ۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به آزمایشگاه های مراکز بهداشت غرب استان مازندران (نوشهر، چالوس، تنکابن، رامسر) که توسط پزشک متخصص تشخیص داده شده است و ۷۶ فرد سالم (نمونه کنترل) با سطح گلوکز طبیعی شرکت کردند. از هریک از افراد مورد مطالعه، ۵ میلی لیتر نمونه خون گرفته شده و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد به آزمایشگاه بیوشیمی انتقال داده شدند. داوطلبین به مدت ۱۲ ساعت قبل از انجام آزمایشات از خوردن، فعالیت شدید فیزیکی و استعمال دخانیات امتناع ورزیدند. در گروه بیمار به منظور حذف اثر انسولین تزریقی بر میزان مقاومت به انسولین، بیمارانی که انسولین دریافت کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. رضایت نامه کتبی و پرسشنامه مربوط به افراد دیابتی آگاهانه توسط هر شخص تکمیل و امضا گردید.

آزمایشات بیوشیمیایی: جهت اندازه گیری غلظت متابولیت ها مانند: گلوکز، کلسترول، HDL، LDL، اوره، اسید اوریک، تری گلیسرید، کراتینین، SGPT، SGOT از اتو آنالیزر (BT3000) استفاده شد.

استخراج DNA:

استخراج DNA از نمونه های خون با روش Salting-out صورت گرفت و پس از استخراج، کیفیت و کمیت DNA

جدول ۱:

| ژن | پلی مورفیسیم | توالی پرایمر | Tm | آنزیم محدود الاثر | قطعات حاصل از برش آنزیمی |
|---------|--------------|--|------|-------------------|--|
| SLC30A8 | Rs13266634 | F : 5-AAAGGTCTGTGGGGAGCTCTAAAC-3 R : 5-TGATGGATCTCAGTGCCTCTTCCT-3 | ۶۶/۵ | Pvu II | CC=762bp TT=444bp,318bp CT=762bp,444bp,318bp |

جدول ۲:

| تعداد چرخه ها | زمان | دما | مراحل |
|---------------------------|--------|--------|-------------------|
| P ₁ | 5 min | 94°C | واسرشت سازی اولیه |
| P ₂ : 35 cycle | 30 sec | 94°C | واسرشت سازی |
| | 30 sec | 66.5°C | اتصال آغازگر |
| | 40 sec | 72°C | تکثیر قطعه |
| P ₃ | 10 min | 72°C | تکثیر نهایی |

یافته ها

تکثیر قطعات و ژنوتایپینگ : واکنش های زنجیره ای پلیمرز (PCR) با استفاده از پرایمرهای ویژه ای برای تکثیر قطعات در ژن *SLC30A8* انجام شد. تمام DNA های استخراج شده از هر دو نمونه مورد و شاهد یک محصول PCR تک باند اختصاصی بدون هیچ باند غیر اختصاصی دیگری تولید کرده اند.

تصویر ۱: نتایج RFLP مربوط به پلی مورفیسیم rs13266634 ژن *SLC30A8*. حضور دو باند ۴۴۴ و ۳۱۸ جفت بازی نشانه ی ژنوتیپ TT، وجود باند سه گانه ۷۶۲، ۴۴۴ و ۳۱۸ جفت بازی نشانه ژنوتیپ TC و حضور یک باند ۷۶۲ جفت بازی نشانه ژنوتیپ CC می باشد که به ترتیب نماینده فنوتیپ های تیپ وحشی، هتروزیگوت و هموزیگوت موتانت هستند.

فراوانی ژنوتیپی :

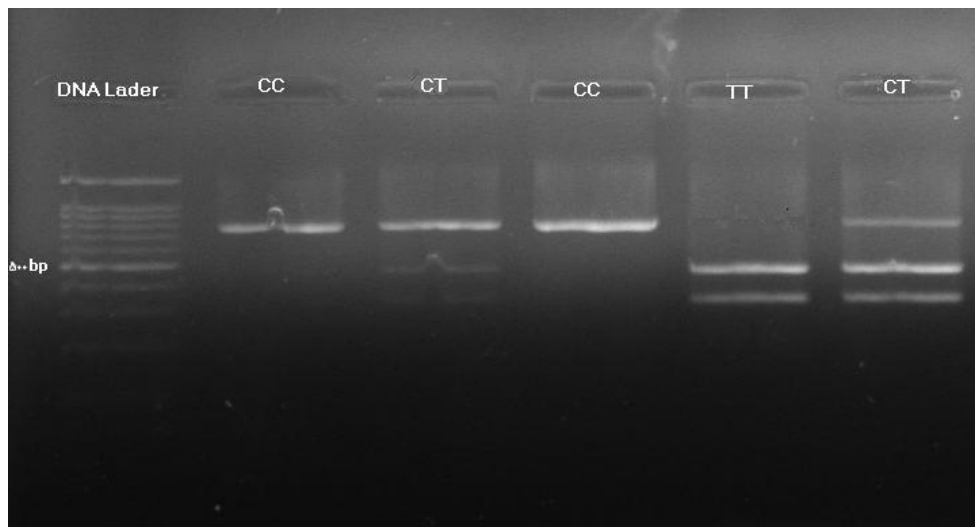
در این مطالعه مورد - شاهدی ۲۱۱ نفر (۱۳۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۷۶ فرد با گلوکز طبیعی) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج آزمایشات نشان داد که در میان ۱۳۵ فرد بیمار، ۱۰۵ نفر (۷۸٪) دارای ژنوتیپ CC، ۳۰ نفر (۲۲٪) دارای ژنوتیپ TC بودند. در میان ۷۶ فرد سالم (گروه کنترل) ۳۴ نفر (۴۵٪) دارای ژنوتیپ CC، ۳۴ نفر (۴۵٪) دارای ژنوتیپ TC و ۸ نفر (۱۰٪) دارای ژنوتیپ TT بودند. تفاوت مشاهده شده بین افراد سالم و بیمار باتوجه به نتیجه آزمون آماری chi-square ($p \leq 0/0001$ ، $\chi^2 = 30/395$) معنی دار بود. در این مطالعه تفاوت توزیع ژنوتیپ C/C، معنی دار بود ($p = 0/0071$) و باتوجه به میزان OR بدست آمده (۹۲۴/۲۳۹) (۲/۹۲۴-95%CI و $OR = 51/9855$)، این نتایج پیشنهاد می کند که این ژنوتیپ (C/C)، خطر ابتلا به بیماری را افزایش می دهد و یک فاکتور خطر محسوب می شود (جدول ۳).

نتایج آزمایشات نشان داد که در بین افراد بیمار فراوانی آلل‌های T و C به ترتیب برابر با ۱۱٪ و ۸۹٪ و در افراد سالم به ترتیب برابر با ۳۳٪ و ۶۷٪ بود. باتوجه به نتیجه آزمون آماری chi-square ($\chi^2 = 12/850$ ، $p = 0/0003$)، چون $P < 0/05$ value کمتر از ۰/۰۵ می‌باشد، بنابراین ارتباط معنی داری در توزیع آللی پلی مورفیسم rs13266634 ژن *SLC30A8*، بین دو گروه بیمار و کنترل وجود دارد. (جدول ۳)

نکته: در جدول ۳ با در نظر گرفتن ژنوتیپ TT بعنوان ژنوتیپ رفرنس، ژنوتیپ‌های TC و CC را بصورت جداگانه و ژنوتیپ (TC+CC) را به صورت مشترک با ژنوتیپ TT مورد مطالعه و مقایسه قرار دادیم و نتایج حاصل در جدول ۳ ذکر شده است.
فراوانی آللی:

جدول ۳: فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs13266634 ژن *SLC30A8*

| ژنوتیپ | بیمار (%) نفر ۱۳۵ | سالم (%) نفر ۷۶ | OR(95% CI) | سطح معنی داری |
|--------|----------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|
| TT | ۰ | ۸ (۱۰) | ۱ | - |
| TC | ۳۰ (۲۲) | ۳۴ (۴۵) | ۱۵/۰۲۹۰ (۰/۸۳۲۳ - ۲۷۱/۳۷۴۷) | ۰/۰۶۶۴ |
| CC | ۱۰۵ (۷۸) | ۳۴ (۴۵) | ۵۱/۹۸۵۵ (۲/۹۲۴ - ۹۲۴/۲۳۹) | ۰/۰۰۷۱ |
| TC+CC | - | - | ۳۳/۶۲۷۷ (۱/۹۱۲۴ - ۵۹۱/۳۰۵۸) | ۰/۰۱۶۲ |
| T | ۱۱٪ | ۳۳٪ | ۱ | - |
| C | ۸۹٪ | ۶۷٪ | ۳/۹۸۵۱ (۱/۸۷۷۸ - ۸/۴۵۶۹) | ۰/۰۰۰۳ |



تصویر ۱:

بحث

دیابت یکی از شایع ترین بیماری های متابولیک است و در کشورهای پیشرفته و نیز در حال رشد، یک معضل بزرگ بهداشتی در حال گسترش می باشد که منجر به ناتوانی و مرگ زودرس می گردد. در طول زمان بالا بودن گلوکز خون به علت دیابت غیرکنترل شده باعث ایجاد عوارض طولانی مدت در اندامهای مختلف بدن می شود که می تواند موجب آسیب به سلولهای بتای پانکراس شده و باعث کاهش تولید انسولین شود. تشخیص زود هنگام دیابت جهت مهار عوارض دیابت بسیار مهم است که شامل بیماری های قلبی، افزایش فشارخون، آسیب های عصبی و نارسایی های کلیوی می باشد. خوشبختانه در بسیاری از موارد دیابت نوع ۲ می تواند به شکل مناسبی با اجرای هماهنگ تغذیه، ورزش و متفورمین که با دستور پزشک تجویز می شود، کنترل شود (۱۱). دیابت می تواند از آسیب های ناشی از عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی ایجاد شود (۱۲). بطورکلی دیابت نوع ۲ در بزرگسالان تشخیص داده می شود و با چاقی، سبک زندگی، سن، سابقه خانوادگی و ژنتیک مرتبط است (۱۳). با توجه به گستردگی، پیچیدگی و چند عاملی بودن بیماری دیابت، شناخت دقیق عوامل ژنتیکی مرتبط با دشواری هایی همراه است (۱۴). ژنهای متعددی در بروز دیابت دخیل هستند یا ابتلای به دیابت را تسهیل می کنند که یکی از این ژن ها *SLC30A8* می باشد. بر روی این ژن نواحی پلی مورفیسمی گوناگونی شناسایی شده اند که ارتباط میان آنها با اختلال در ترشح انسولین، تولید گلوکز و همچنین مقاومت به انسولین به واسطه تاثیر مستقیم بر سلولهای بتا پانکراس به اثبات رسیده است (۱۵).

در مطالعه ی Salem و همکاران که به بررسی تاثیر انواعی از zinc transporters مانند (*SLC30A8*) در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ در افراد سرخپوست مالزیایی پرداختند، این نتایج حاصل شد که در میان پلی مورفیسم های ژن *SLC30A8* می توان گفت rs1995222 و rs13266634 در

ابتلا به بیماری دیابت نوع ۲ تاثیر دارند ولی rs1995222 تاثیر کمتری نسبت به rs13266634 در مبتلا شدن افراد سرخپوست مالزیایی به دیابت نوع ۲ دارد (۶). در مطالعه ی Ramasamy و همکاران که به بررسی پلی مورفیسم rs13266634 ژن *SLC30A8* ژنوتیپ C/T و ارتباط آن با ابتلا به دیابت نوع ۲ پرداختند، به این نتیجه رسیدند که پلی مورفیسم rs13266634 و ژنوتیپ C/T ارتباط قوی و مستقیمی با ابتلا افراد به دیابت نوع ۲ دارد (۱۶). در مطالعه ی Fan و همکاران که به بررسی ژن *SLC30A8* و پلی مورفیسم rs13266634 و ارتباط آن با ابتلا به دیابت نوع ۲ که یک مطالعه ی متا آنالیز بوده است پرداختند، دریافتند که ژن *SLC30A8* و پلی مورفیسم rs13266634 و ژنوتیپ C/T در افراد مورد مطالعه می تواند در ابتلا به دیابت نوع ۲ تاثیر گذار باشد و این ارتباط در بین مدل های غالب و مغلوب معنی دار می باشد (۱۷). در مطالعه ی Kulkarni و همکاران که به مطالعه بر روی عدم ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن *SLC30A8* با دیابت نوع ۲ در خانواده های مکزیک و آمریکایی پرداختند، به این نتیجه رسیدند که در این دو جمعیت بزرگ پلی مورفیسم های ژن *SLC30A8* در ارتباط با دیابت نوع ۲ تاثیر مستقیمی دارند ولی میزان این تاثیر بسته به نژاد این افراد می باشد (۱۸). در مطالعه ی حاضر پراکنندگی پلی مورفیسم ژن (*SLC30A8*) (rs13266634) در بیماران دیابتی نوع ۲ در غرب استان مازندران با روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم محدودالایز مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که پلی مورفیسم ژن (*SLC30A8*) (rs13266634) تا حدودی با بیماری دیابت نوع ۲ مرتبط می باشد و غربالگری پلی مورفیسم *SLC30A8* می تواند در پیش آگهی بیماری، پیشگیری از پیشرفت بیماری و همچنین استفاده از راهکارهای درمانی مناسب در جهت افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کمک کننده باشد. قابل ذکر است که این نتیجه

محدود به جمعیت مورد مطالعه حاضر می‌باشد و به مطالعات بیشتر بر روی تعداد بیشتری از افراد و نژادهای متفاوت برای تایید ارتباط پلی مورفیسم *SLC30A8* با بیماری دیابت نوع ۲ نیاز می‌باشد.

منابع

- 1-Heshmati H, Behnampour N, Khorasani F, Moghadam Z. prevalence of chronic complications of diabete and its related factors in referred type 2 diabetes patients in fereydonkenar diabetes center : 2014;1(1):36-43 .(persian)
- 2-Safarpour M, Ebrahimi A, daneshpour M. From genome to gene: A review of genes and genetic variations associated with type 2 diabetes. 2015; 73(9): 615-623.(persian)
- 3-Reddy SS. Health outcomes in type 2 diabetes. Int.J. Clin. Pract. Suppl. 2000; 11(3):46-53.
- 4-Shaw JE, Sicree PZ, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87(1):4-14.
- 5-Petrie JR , Pearson ER, Sutherland C, et al. Implications of genome wide association studies for the understanding of type 2 diabetes pathophysiology. Biochem Pharmacol. 2011; 8(1):471-477.
- 6-Salem SD, Riyadh SA, Ikram SI, Zaid AH, Sekaran M. Contribution of SLC30A8 variants to the risk of type 2 diabetes in a multi-ethnic population: a case control study. 2014 ; 14(2): 1472-6823 .
- 7-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 ; 3(9):770-775.
- 8-Nicolson TJ , Bellomo EA, Wijesekara N, Loder MK, Baldwin JM, Gyulkhandanyan AV, et al . Insulin storage and glucose homeostasis in mice null for the granule zinc transporter ZnT8 and studies of the type 2 diabetes-associated variants. Diabete. 2009 ; 5(8) :2070-2083.
- 9-Kirchhoff K, Machicao F, Haupt A, Schafer SA, Tschritter O, Staiger H, et al. Polymorphisms in the TCF7L2, CDKAL1 and SLC30A8 genes are associated with impaired proinsulin conversion. Diabetologia. 2008 ; 5(1) :597-601.
- 10-Shakuri GS , Shokrzadeh M , Naji T, Hosseini V, Haghi AH , Alizadeh A, et al. Evaluation of GST-T1 Gene Polymorphism in Chronic Hepatitis B Infection . 2014 ; 24(115) : 52-59 .(persian)
- 11-Sheikhha MH, Afkhami AM, Mirjalili S, Dehghani S, Ghadimi H. Investigating the frequency of MSPI polymorphism of APOA1 gene in type II diabetic patients and comparing it with this frequency in nondiabetics. Genetics in the 3rd Millennium . 2013; 11(2):3078-3083.(persian)
- 12-Riyahi F, Riyahi S, Yaribeygi H. Diabetes and Role of Exercise on its Control; A Systematic. Health Research Journal. 2016; 1(2):113-121.(persian)
- 13-Rastegari A , Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. Advanced biomedical research. 2015 ; 4(1) 1-5.(persian)
- 14-Sayehmiri F, Moshtaghie AA , Bakhtiyari S. Association of *kcj11* E23K Promoter Polymorphism with Type 2 Diabetes. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2015 ; 24(121):1-8.(persian)
- 15-Safarpour M , Ebrahimi A, Daneshpour MS. From genome to gene: A review of genes and genetic variations associated with type 2 diabetes. Tehran University Medical Journal TUMS Publications. 2015 ; 73(9): 615-23.(persian)
- 16-Ramasamy T, Mariakuttikan J. Association between SLC30A8 C/T (rs13266634) polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM): A meta-analysis of case-control studies. 2015; 7(10S):187-192 .
- 17-Fan M , Li W , Wang L , et al . Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes ,evidence from 46 studies: a meta-analysis . 2016 ; 10 (1007S) 12020-016-0870-4 .
- 18-Kulkarni H , Mamtani M, Peralta JM , et al . Lack of Association between *SLC30A8* Variants and Type 2 Diabetes in Mexican American Families. 2016 ; 10(9) :11-55.

Evaluation of *SLC30A8* Gene Polymorphism (rs13266634) Distribution in Patients with Diabetes Type 2 in West Mazandaran – Iran

Mohammad Shokrzadeh¹, Abbas Mohammad Pour², Mahyar gerami³, Mostafa Daryaei⁴, Mehdi Abbasi Roshan⁵, Mehran Rajabi Sahne Saraee^{5*}

1-Associate Professor of Toxicology and Pharmacology.

2-Assistant Professor of Toxicology and Pharmacology.

3-Assistant Professor of Plant Physiology.

4-Assistant Professor of Plant Physiology.

5-Graduate Student of Genetics.

1,2-Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3-Department of Plant Physiology, University of Sana, Mazandaran, Sari, Iran.

4,5-Department of Graduate, Sana Non-Profit Institution, Sari, Iran.

*Corresponding author:

Mehran Rajabi Sahne Saraee;
Department of Graduate, Sana non-profit institution, Sari, Iran.

Tel: +989129228063

Email: mehranrajabi67@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Type 2 diabetes mellitus is a complex heterogeneous group of metabolic disorders characterized by increased levels of blood glucose due to impairment in insulin action and/or insulin secretion. The *SLC30A8* gene is considered as one of the most important candidate genes of type 2 diabetes. The objective of this study was to evaluate the distribution of this gene among our patients in Mazandaran, Iran.

Subjects and Methods: In this case-control study, 135 patients and 76 healthy subjects were recruited. Five ml of peripheral blood of diabetics and healthy subjects (controls) was collected in EDTA-containing tubes. Genomic DNA was extracted using salting-out method and genotype and allele frequencies of the rs13266634 polymorphism were investigated using PCR-RFLP method.

Results: Genotype and allele frequencies of the rs13266634 polymorphism differed significantly between type 2 diabetic patients and non-diabetic subjects ($P = 0.0003$ and $P = 0.0664$, respectively). The frequency of C allele was 89% in type 2 diabetes group and 67% in non-diabetic subjects, and this allele was significantly associated with type 2 diabetes risk (OR = 10.0, 95% CI 1.9124 – 591.3058, 2.924 – 924.239).

Conclusion: Our results confirm the association between the rs13266634 polymorphism of the *SLC30A8* gene and the increased risk of type 2 diabetes among the West Mazandaran population.

Keywords: Type 2 diabetes, rs13266634 Polymorphism, *SLC30A8* gene, PCR-RFLP.

►Please cite this paper as:

Shokrzadeh M, Mohammad Pour A, gerami M, Daryaei M, Abbasi Roshan M, Rajabi Sahne Saraee M. Evaluation of *SLC30A8* Gene Polymorphism (rs13266634) Distribution in Patients with Diabetes Type 2 in West Mazandaran – Iran. *Jundishapur Sci Med J* 2018; 17(1):49-61.

Received: Nov 20, 2017

Revised: Jan 17, 2018

Accepted: Jan 21, 2018