بررسی ارتباط بین واریانت‌های ژن‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)و متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)در بیماران دیابتی تیپ ۲ *

خیراله یاری[۱]؛ زهره رحیمی[۱]*؛ وحید فعله‌گری[۱]؛ علی حسنوند عموزاده[۱]؛ مهرعلی رحیمی[۲]؛ اسد ویسی رایگانی[۳]

چکیده

زمینه: در ۴۰-۳۰ درصد از بیماران دارای دیابت ملیتوس، نفروپاتی ایجاد می‌گردد. هدف مطالعه کنونی بررسی اثر سینرژیستیکی ژنوتیپ‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE I/D) و متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR C677T) و خطر ابتلا به نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی تیپ ۲ بود.

روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، پلی‌مورفیسم ژن‌های ACE (I/D) و MTHFR C677T به‌ترتیب با روش‌های PCR و PCR-RFLP در بیماران دیابتی تیپ ۲ که شامل ۷۲ بیمار دارای میکروآلبومینوری، ۶۸ بیمار دارای ماکروآلبومینوری و همچنین ۷۲ بیمار دیابتی بدون آلبومینوری بودند، بررسی گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد و مقایسه‌ها توسط آزمون‌های آنالیز واریانس و کای اسکویر انجام گرفت.

یافته‌ها: حضور الل D ژن ACE با خطر ایجاد میکروآلبومینوری همراه نبود. گرچه در حضور الل T ژن MTHFR، خطر میکروآلبومینوری ۱/۵۴ برابر افزایش یافت اما این اختلاف معنادار نبود (P=۰/۵۸). همچنین در حضور الل D ژن ACE، خطر ماکروآلبومینوری ۱/۴۴ برابر افزایش یافت که به سطح معناداری نرسید. حضور همزمان دو الل T و D به‌ترتیب از ژن‌های MTHFR و ACE با ۴ برابر خطر ایجاد ماکروآلبومینوری همراه بود (P=۰/۰۳۵، ۱/۱-۱۴/۵ CI ۹۵٪). همچنین خطر گسترش میکروآلبومینوری به ماکروآلبومینوری در حضور هر دو الل ۲/۰۷ بود (P=۰/۲۷).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده اثر سینرژیستیکی آلل‌های ۶۷۷T و D به‌ترتیب از ژن‌های MTHFR و ACE در ایجاد و گسترش خطر نفروپاتی در بیماران دیابتی شهر کرمانشاه بود.

کلیدواژه‌ها: نفروپاتی دیابتی، میکروآلبومینوری، ماکروآلبومینوری، MTHFR C677T، ACE I/D

«دریافت: ۱۳۹۰/۵/۸ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۲۰»

۱.مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. مرکز تحقیقات دیابت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* **عهده‌دار مکاتبات:** کرمانشاه دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۴۷۱

Email: zrahimi@kums.ac.ir

* **این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقایان وحید فعله‌گری و علی حسنوند عموزاده جهت اخذ درجه دکترای داروسازی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.**

مقدمه

بیماری دیابت ملیتوس تیپ ۲ (T2DM) در کشور و استان کرمانشاه، بیماری شایعی می‌باشد که مشکل بزرگی برای سلامت افراد جامعه ایجاد کرده و عوارض درازمدت آن سبب کاهش کیفیت زندگی و افزایش مرگ و میر می‌گردد (۱). این بیماری علاوه بر زمینه‌های ژنتیکی، وابسته به فاکتورهای محیطی و همچنین سن فرد می‌باشد (۲). مهم‌ترین عوارض T2DM، نفروپاتی، نوروپاتی، رتینوپاتی و بیماری‌های قلبی- عروقی است. در ۴۰-۳۰ درصد از بیماران T2DM، نفروپاتی افزایش

می‌یابد (۳ و ۴). یکی از ژن‌های دخیل در ایجاد نفروپاتی، ژن آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) است. این ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ قرار گرفته و دارای ۲۶ اگزون و ۲۵ اینترون است، این ژن کدکننده آنزیم ACE است (۲). پلی‌مورفیسمی در این ژن که همراه با حذف یا اضافه شدن یک توالی ۲۸۷ جفت بازی بنام Alu می‌باشد ودر اینتران شماره ۱۶ این ژن واقع شده است در بیماران دیابتی مطالعه شده است. در حضور این پلی‌مورفیسم، سه ژنوتیپ DD، II و ID ایجاد می‌گردد (۱ و ۲). مشخص گردیده است که آلل D (Deletion، حذف توالی) مرتبط با افزایش سطح سرمی آنزیم ACE بوده درحالی‌که آلل I (Insertion، اضافه) نقش معکوس داشته و افراد دارای ژنوتیپ I/I کم‌تر به نفروپاتی دیابتی مبتلا می‌شوند (۵ و ۶). گزارش شده است که در پذیرش پیوند کلیوی، ژنوتیپ DD در مقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها خطر دفع پیوند را افزایش می‌دهد. نتایج متناقضی در مورد تأثیر پلی‌مورفیسم ژن این آنزیم بر روی گسترش نفروپاتی دیابتی وجود دارد (۷ و ۸).

یکی دیگر از پلی‌مورفیسم‌های دخیل در ایجاد نفروپاتی دیابتی، ژن MTHFR C677T است (۹). این ژن کدکننده آنزیم MTHFR است. این آنزیم تبدیل‌کننده ۵-۱۰ متیلن تتراهیدروفولات به ۵-متیل تتراهیدروفولات است که به‌عنوان سوبسترای همراه برای متیلاسیون مجدد هموسیستئین به متیونین عمل می‌کند. در کمبود شدید MTHFR افزایش هموسیستئین رخ می‌دهد و افزایش سطح پلاسمایی هموسیستئین منجر به نفروپاتی دیابتی می‌گردد (۱۰ و ۱۱). پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR C677T به‌علت جهش در نوکلئوتید شماره ۶۷۷ است که منجر به تبدیل اسیدآمینه والین به آلانین در اسیدآمینه شماره ۲۲۲ می‌شود. این پلی‌مورفیسم در جایگاه کاتالتیک آنزیم اتفاق می‌افتد و موجب ناپایداری آنزیم می‌شود (۱۲). مطالعه حاضر برای اولین‌بار به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های MTHFR C677T و ACE I/D در بیماران دیابتی دارای نفروپاتی به‌منظور یافتن ارتباط میان این ژنوتیپ‌ها با نفروپاتی دیابتی و تعیین نقش احتمالی سینرژیستیکی میان این دو پلی‌مورفیسم در ایجاد و گسترش نفروپاتی دیابتی در بیماران دیابتی تیپ ۲ پرداخته است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۲۱۲ فرد مبتلا به دیابت با و بدون نفروپاتی از میان بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات دیابت طالقانی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران دارای نفروپاتی ۱۴۰ نفر بودند که شامل ۶۸ بیمار دارای ماکروآلبومینوری (۳۳ مرد و ۳۵ زن با میانگین سنی ۸/۶۵±۵۷/۱ سال) و ۷۲ بیمار دارای دیابتی میکروآلبومینوری (۲۶ مرد و ۴۶ زن با میانگین سنی ۸/۶±۵۵/۳ سال) بودند. افراد کنترل، ۷۲ فرد دیابتی بدون آلبومینوری (۲۳ مرد و ۴۹ زن با میانگین سنی ۷/۹۳±۵۴/۳۵ سال) بودند. نمایه توده بدنی (BMI) در سه گروه، اختلاف معناداری با هم نداشتند. دوره دیابت در افراد دارای ماکروآلبومینوری ۶/۴±۱۱/۱ سال بود که به‌طور معناداری از گروه کنترل (۵/۴±۷/۷) و نیز از گروه دارای میکروآلبومینوری (۵/۲±۸/۶) بالاتر بود (P=/۰۱۱). میانگین فشار سیستولی در افراد دارای ماکروآلبومینوری به‌طور معنادارای (۱۹/۷mmHg±۱۴۱/۳) بالاتر از گروه کنترل (P=۰/۰۰۱، ۲۰/۷mmHg±۱۲۸/۸) و همچنین بیشتر از افراد دارای میکروآلبومینوری بود (P=۰/۰۰۱، ۲۱/۲mmHg±۱۲۹/۶). علاوه براین میانگین فشار دیاستولی نیز در گروه ماکروآلبومینوری (۹/۳mmHg±۸۵/۳) به‌طور معناداری بالاتر از افراد کنترل (P=۰/۰۰۹، ۹/۸mmHg±۸۱) و افراد دارای میکروآلبومینوری بود (P=۰/۰۰۳، ۱۰/۱mmHg±۸۰/۳). درصد هموگلوبین A1c در سه گروه، اختلاف معناداری با هم نداشت. میکروآلبومینوری به‌صورت نسبت آلبومین/کراتینین (ACR=۳۰-۲۹۹ mg/g) و ماکروآلبومینوری به‌صورت ACR≥۳۰۰mg/g در

جمع‌آوری تصادفی سه نمونه تهیه‌شده ادرار در مدت ۶-۳ ماه تعریف گردید. ACR بالاتر از ۳۰mg/g در نمونه ادرار ۲۴ ساعته، تأییدکننده حضور میکرو یا ماکروآلبومینوری بود. افراد نروموآلبومینوری (گروه کنترل)، بیماران دارای ACR<۳۰mg/g بودند (۱ و ۲). معیارهای ورود به مطالعه برای افراد نروموآلبومینوری دارا بودن حداقل سه سال سابقه بیماری دیابت تیپ ۲، میزان طبیعی آلبومین ادرار و عدم دارا بودن تاریخچه درگیری کلیوی بود. معیارهای ورود به مطالعه برای افراد دارای نفروپاتی، وجود میکرو و یا ماکرو آلبومینوری و یا پروتئینوری گسترده بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف داروهایی که سبب پروتئینوری می‌شوند، همآچوری (دفع خون در ادرار)، ورزش، تب، بیماری‌هایی سیستمیک که باعث پروتئینوری می‌شوند و عفونت بود. تمام مشخصات و اطلاعات جمعیت‌شناختی، بیوشیمیایی و پزشکی شامل سن، جنسیت، دوره دیابت، شاخص توده بدنی، سابقه بیماری قلبی عروقی، نفروپاتی، رتینوپاتی، نوروپاتی، میزان لیپید و لیپوپروتئین، کراتینین و آلبومین ۲۴ ساعته از پرونده بیماران استخراج گردید. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تأیید شده است. جهت استخراج DNA، مقدار ۳ میلی‌لیتر خون تام هر فرد را در لوله فالکون ریخته و DNA خون بیماران با روش فنل-کلروفرم استخراج شد (۱). برای بررسی محل پلی‌مورفیک MTHFR C677T، یک ناحیه ۱۹۸ جفت بازی در اگزون شماره ۴ به‌کمک پرایمرهای رفت (5' TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA 3') و برگشت (5' AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG 3') تکثیر شد (۹). واکنش PCR با برنامه حرارتی زیر به تعداد 40 سیکل در دستگاه ترموسایکلر انجام شد. برنامه حرارتی عبارت بود از ۹۴ درجه سانتی‌گراد جهت واسرشته شدن DNA به‌مدت ۳۰ ثانیه، دمای ۶۲ درجه سانتیگراد جهت اتصال پرایمرها به رشته الگو به‌مدت ۳۰ ثانیه و دمای ۷۲ درجه سانتیگراد جهت سنتز رشته DNA به‌مدت ۳۰ ثانیه و تکثیر نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه. محصول ۱۹۸ جفت بازی تکثیرشده به کمک ۵ واحد از آنزیم HinfI و به‌مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد برش داده شد. جایگزینی نوکلئوتید C با T در محصول تکثیرشده باعث ایجاد ناحیه برش برای آنزیم HinfI و تبدیل محصول تکثیرشده ۱۹۸ جفت بازی به دو رشته ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی شد. محصولات PCR-RFLP توسط الکتروفورز روی ژل سه درصد آگارز آنالیز گردید. تعیین ژنوتیپ‌های ACE I/D به کمک پرایمرهای رفت (5′CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3′) و برگشت (5′ GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA 3′) انجام شد (۱). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و مقایسه‌ها با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس و کای اسکویر انجام شد.

یافته‌ها

مشخصات بیوشیمیایی و بالینی افراد بیمار T2DM دارای میکروآلبومینوری، ماکروآلبومینوری و افراد بدون آلبومینوری مقایسه شد. بر این اساس، میزان تام کلسترول در افراد ماکروآلبومینوری به‌طور معناداری پایین‌تر از افراد میکروآلبومینوری (P=۰/۰۰۸) و گروه کنترل (P=۰/۰۰۱) بود. میزان کلسترول تام به‌طور معناداری در افراد ماکرو نسبت به میکرو پایین‌تر بود (P=۰/۰۰۸). همچنین میزان HDL-C به‌طور معناداری (P=۰/۰۰۹) در بیماران ماکروآلبومینوری نسبت به بیماران نرموآلبومینوری پایین‌تر بود (جدول ۱).

در افراد ماکروآلبومینوریک، وجود رتینوپاتی و نوروپاتی و همچنین سابقه بیماری عروق کرونر (CAD) به‌ترتیب ۴۲/۶، ۶۷/۶ و ۳۳/۸ درصد در مقایسه با بیماران میکروآلبومینوریک (۳۷/۵، ۵۸/۳ و ۲۲/۲ درصد) و نرموآلبومینوریک (۲۷/۸، ۵۲/۸ و ۱۹/۴ درصد) بیشتر بود (جدول ۱). در جدول ۲ تمام افراد دارای میکرو و ماکروآلبومینوری به‌عنوان یک گروه افراد دارای نفروپاتی

دیابتی در نظر گرفته شده است. توزیع کلی تأثیر متقابل میان آلل های ACE I/D و MTHFR C677T در افراد دیابتی تیپ ۲ با نفروپاتی و بدون نفروپاتی که در جدول ۲ نشان داده شده است معنادار بوده است (χ^2=۸/۵۴ ، df=۳ ،P=۰/۰۳۶). همانگونه که جدول نشان می‌دهد حضور همزمان هر دو الل MTHFR C677T

جدول۱– خصوصیات بیوشیمیایی در گروه کنترل (دیابتی بدون نفروپاتی)، میکرو و ماکروآلبومینوری در افراد دیابتی تیپ ۲

متغیرها	بیماران دیابتی بدن آلبومینوری (گروه کنترل) (n=۷۲)	بیماران دیابتی دارای میکروآلبومینوری (n=۷۲)	بیماران‌دیابتی‌دارای ماکروآلبومینوری (n=۶۸)	P[a]مقدار	P[b]مقدار	P[c]مقدار
دفع کراتینین ادرار ۲۴ ساعته(g/24h)	۱/۰۸±۰/۲۰۴	۰/۹۶±۰/۲۶	۰/۸۸±۰/۲۰	۰/۰۰۵	<۰/۰۰۱	۰/۱
دفع آلبومین ادرار ۲۴ ساعته(mg/24h)	۲۴/۱۷±۶/۷۴	۱۰۵/۳۱±۴۴/۵۰	۶۱۴/۷۰±۴۶۷/۷۳	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
آلبومین/کراتینین(ACR, mg/g)	۲۲/۹۸±۶/۰۰	۱۰۹/۲۳±۴۵/۰۲	۷۴۷/۰۹±۶۲۶/۸۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
کراتینین(mg/dl)	۰/۹۲۵±۰/۱۸۹	۰/۹۷±۰/۱۶	۲/۱۷±۲/۴۵	۰/۰۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
کلسترول تام(mg/dl)	۱۷۹/۷۸±۲۹/۱۷۸	۱۷۸/۰۷±۳۶/۶۷	۱۶۲/۰۹±۳۳/۶۸	۰/۷۵	۰/۰۰۱	۰/۰۰۸
تری گلیسیرید(mg/dl)	۱۶۱/۷۲±۵۶/۱۲	۱۵۸/۵۱±۸۱/۸۲	۱۵۷/۴۲±۵۶/۴۷	۰/۷۹	۰/۶۶	۰/۹۲
HDL-C (mg/dl)	۴۳/۶۹±۱۰/۵۸	۴۱/۴۲±۹/۷۸	۳۹/۱۹±۹/۳۸	۰/۱۸	۰/۰۰۹	۰/۱۷
LDL-C (mg/dl)	۱۰۰/۳۱±۲۶/۱۷	۱۰۱/۲۹±۲۹/۲۲	۱۰۲/۲۹±۲۸/۱۸	۰/۸۳	۰/۶۶	۰/۸۳
رتینوپاتی(%) n	(٪۲۷/۸)۲۰	(٪۳۷/۵)۲۷	(٪۴۲/۶)۲۹	۰/۲۱	۰/۰۶۵	۰/۵۳
نوروپاتی(%) n	(٪۵۲/۸)۳۸	(٪۵۸/۳)۴۲	(٪۶۷/۶)۴۶	۰/۵	۰/۰۷	۰/۲۵
سابقه بیماری عروق کرونر(%) n ,(CAD)	(٪۱۹/۴)۱۴	(٪۲۲/۲)۱۶	(٪۳۳/۸)۲۳	۰/۶۹	۰/۰۵۴	۰/۱۲
افزایش فشار خون(%) n	(٪۵۸/۳)۴۲	(٪۶۱/۱)۴۴	(٪۶۴/۷)۴۴	۰/۷۳	۰/۴۳	۰/۶۶

[a]مقایسه بین گروه میکروآلبومینوری با گروه بدون آلبومینوری انجام گرفته است.

[b]مقایسه بین گروه ماکروآلبومینوری با گروه بدون آلبومینوری انجام گرفته است.

[c]مقایسه بین گروه های میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری انجام گرفته است.

جدول۲– ارتباط خطر نسبی بین آلل‌های MTHFR C677T و ACE D در بیماران دیابتی با نفروپاتی در مقایسه با افراد دیابتی بدون آلبومینوری

MTHFR 677T	ACE D	بیماران دارای نفروپاتی n=۱۴۰ n (%) [OR (95% CI, p)]	بیماران بدون نفروپاتی (گروه کنترل)n=72 n (%)
-	-	(٪۷/۹)۱۱ گروه مرجع	(٪۱۲/۵)۹ گروه مرجع
+	-	(٪۵/۷)۸ [۱/۳۱(۰/۳۲-۵/۴ و P=۰/۷۱)]	(٪۶/۹)۵
-	+	(٪۳۵)۴۹ [۱/۱۱(۰/۴۲-۲/۹۷ و P=۰/۸۳)]	(٪۵۰)۳۶
+	+	(٪۵۱/۴)۷۲ [۲/۶۸(۱-۷/۳ و P=۰/۰۵۴)]	(٪۳۰/۶)۲۲

جدول۳–ارتباط خطر نسبی آلل‌های MTHFR C677T وACE D در بیماران دیابتی با ماکروآلبومینوری در مقایسه با میکروآلبومینوری و بدون آلبومینوری

MTHFR 677T	ACE D	بیمارا ن دارای میکروآلبومینوری n=۷۲ n (%) [OR (95% CI, p)]	بیمارا ن دارای ماکروآلبومینوری n=۶۸ n (%) [OR (95% CI, p)]	بیماران بدون نفروپاتی (گروه کنترل) n=۷۲ n (%)
-	-	(٪۹/۷)۷	(٪۵/۹)۴	(٪۱۲/۵)۹
+	-	(٪۸/۳)۶ a[۱/۵۴(۰/۳۳-۷/۲ و P=۰/۵۸)] b[۰/۵۸(۰/۰۸-۴/۳۸ و P=۰/۶)]	(٪۲/۹)۲ a[۰/۹(۰/۱۲-۶/۸ و P=۰/۹۲)]	(٪۶/۹)۵
-	+	(٪۳۶/۱)۲۶ a[۰/۹۳(۰/۳-۲/۸ و P=۰/۸۹)] b[۱/۵۵(۰/۴-۵/۹ و P=۰/۵۲)]	(٪۳۳/۸)۲۳ a[۱/۴۴(۰/۴-۵/۲ و P=۰/۵۸)]	(٪۵۰)۳۶
+	+	(٪۴۵/۸)۳۳ a[۱/۹۳(۰/۶۳-۵/۹۴ و P=۰/۲۵)] b[۲/۰۷(۰/۵۶-۷/۷ و P=۰/۲۷)]	(٪۵۷/۴)۳۹ a[۴/۰(۱/۱-۱۴/۵ و P=۰/۰۳۵)]	(٪۳۰/۶)۲۲

a.تاثیر متقابل میان آلل‌های ACE وMTHFR در میکروآلبومینوری و ماکروآلبومینوری با گروه کنترل مقایسه شده است.

b. تاثیر متقابل آلل‌های ACE وMTHFR در گروه میکروآلبومینوری با گروه ماکروآلبومینوری مقایسه شده است.

و ACE D، احتمال نفروپاتی را ۲/۶۸ برابر افزایش داده است (P=۰/۰۵۴). در جدول ۳ به تفکیک احتمال ابتلا به ایجاد میکرو یا ماکروآلبومینوری در حضور هر الل و یا حضور همزمان هردو الل نشان داده شده است.آنالیز آماری نشان دادکه توزیع کلی آلل‌های ACE و MTHFR در بیماران دیابتی با ماکروآلبومینوری در مقایسه با بیماران بدون آلبومینوری (گروه کنترل) معنادار بوده است (χ^2=۱۰/۷ ، df=۳ ،P=۰/۰۱۳).

همان‌گونه که جدول نشان می‌دهد حضور آلل ۶۷۷T به‌تنهایی احتمال ابتلا به میکروآلبومینوری را ۱/۵۴ برابر افزایش داده است (P=۰/۵۸). همچنین وجود الل ACE D به‌تنهایی خطر ماکروآلبومینوری را ۱/۴۴ برابر افزایش داده است (P=۰/۵۸). در حالی‌که حضور هردو الل ۶۷۷T و D سبب افزایش معنادار خطر ماکروآلبومینوری به‌میزان ۴ برابر شده است (P=۰/۰۳۵). همچنین احتمال ابتلا به گسترش دیابت نفروپاتی (از میکرو به ماکروآلبومینوری) در حضور هر دو الل، ۲/۰۷ افزایش یافته است (P=۰/۲۷).

بحث

دیابت نفروپاتی یکی از عوارض بسیار جدی دیابت ملیتوس است که منجر به بیماری‌های کلیوی می‌گردد (۱، ۲ و ۱۳). ارتباط میان فاکتورهای ژنتیکی و ایجاد و گسترش نفروپاتی دیابتی مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از ژن‌های مورد بررسی، ارتباط بین موتاسیون ژن MTHFR C677T و ایجاد و گسترش بیماری نفروپاتی دیابتی می‌باشد که نتایج متناقضی در این زمینه حاصل شده است (۹، ۱۶-۱۴). در مطالعه صورت‌گرفته در بیماران دیابتی تیپ ۲ در کشور تونس، ژنوتیپ MTHFR 677T باعث افزایش ۹/۸ برابر نفروپاتی دیابتی شده است

(۱۷). در مطالعه قبلی رحیمی و همکاران (۹)، حضور الل MTHFR 677 T و یا الل MTHFR 1298 C احتمال ابتلا به ماکروآلبومینوری را در افراد T2DM به‌طور معناداری به‌ترتیب به‌میزان ۴/۱ و ۵/۵ افزایش داده است و حضور همزمان هر دو الل 677T و 1298C احتمال ابتلا به ماکروآلبومینوری را به‌طور معناداری به‌میزان ۲۰/۴ افزایش داده است.

مطالعات زیادی در مورد ارتباط پلی‌مورفیسم ژن ACE D با نفروپاتی دیابتی انجام و نتایج متناقضی در این زمینه حاصل شده است (۱، ۶-۴). هرچند در بین جمعیت سفیدپوستان، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم ژن ACE D و دیابت تیپ ۲ به‌دست نیامده ولی در جمعیت آسیا این ارتباط گزارش شده است (۲ و ۵). همچنین در مطالعه رحیمی و همکاران (۲) و مطالعه Eroglu و همکاران (۱۹)، ارتباطی بین الل D از ژن ACE و میکروآلبومینوری در بیماران دیابتی تیپ ۲ مشاهده نشده است. در مطالعه دیگری از رحیمی و همکاران گزارش شده است که حضور الل ACE باعث افزایش احتمال ابتلا به ماکروآلبومینوری به‌میزان ۱/۶ (P=۰/۰۶۲) در بیماران دیابتی تیپ ۲ شده است (۱). در مطالعه کنونی اثر حضور الل MTHFR C677 T و ACE D به‌تنهایی سبب افزایش غیرمعنادار احتمال ابتلا به نفروپاتی به‌طور کلی گردید. درحالی‌که حضور همزمان MTHFR C677 T و ACE D باعث افزایش احتمال ابتلا به نفروپاتی به‌میزان ۲/۶۸ برابر شده است. همچنین بر طبق نتایج مطالعه کنونی در حضور هر دو الل MTHFR C677 T و ACE D احتمال ابتلا به ماکرو آلبومینوری به‌طور معناداری حدود ۴ برابر افزایش یافته است. از طرف دیگر در حضور این دو الل، اگرچه احتمال ابتلا به میکروآلبومینوری ۱/۹۳ برابر افزایش یافته اما ارتباط معناداری در این مورد دیده نشد. علاوه براین، احتمال گسترش میکروآلبومینوری به ماکروآلبومینوری در حضور همزمان دو الل، حدود دو برابر افزایش یافته است. به‌نظر می‌رسد حضور همزمان الل D از ژن ACE با فعالیت آنزیم ACE سرم و در نتیجه افزایش فشارخون و همچنین الل T از ژن MTHFR C677 با افزایش هموسیستئین سرم که منجر به افزایش آترواسکلروز و درگیری عروق می‌گردد، سبب افزایش احتمال ابتلا به نفروپاتی می‌شود. با توجه به این‌که در مطالعه رحیمی و همکاران، حضور الل ACE D و eNOS T باعث افزایش احتمال ابتلا به ماکروآلبومینوری به‌میزان ۵ برابر شده است (۱۸) و در این مطالعه نیز ارتباط بین ACE D و MTHFR C677T دیده شده است، پیشنهاد می‌گردد در مطالعه دیگری و با تعداد زیاد نمونه‌های بیماران دیابتی تیپ ۲ با و بدون نفروتی، ارتباط سه الل eNOS T، ACE D و MTHFR C677T باهم بر افزایش احتمال ابتلا به نفروپاتی دیابتی بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

حضور همزمان دو الل ACE D و MTHFR C677T سبب افزایش قابل‌توجه احتمال ابتلا به نفروپاتی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از تمامی همکاران در مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Felehgari V, Rahimi Z, Mozafari H, Vaisi-Raygani A. ACE gene polymorphism and serum ACE activity in Iranians type II diabetic patients with macroalbuminuria. Mol Cell Biochem. 2011;346(1-2):23-30.
2. Rahimi Z, Felehgari V, Rahimi M, Mozafari H, Yari K, Vaisi-Raygani A, et al. The frequency of factor V Leiden mutation, ACE gene polymorphism, serum ACE activity and response to ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist drugs in Iranians type II diabetic patients with microalbuminuria. Mol Biol Rep. 2011; 38(3):2117-23.

3. Vaisi-Raygani A, Rahimi Z, Nomani H, Tavilani H, Pourmotabbed T. The presence of apolipoprotein epsilon4 and epsilon2 alleles augments the risk of coronary artery disease in type 2 diabetic patients. Clin Biochem. 2007;40(15):1150-6.
4. Kotani K, Fujiwara S, Tsuzaki K, Sano Y, Matsuoka Y, Hamada T, et al. An association between angiotensin II type 2 receptor gene A/C3123 polymorphism and glycemic control marker in a general Japanese population. Mol Biol Rep. 2009;36(5):917-20.
5. Movva S, Alluri RV, Komandur S, Vattam K, Eppa K, Mukkavali KK, et al. Relationship of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with nephropathy associated with Type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. J Diabetes Complications. 2007;21(4):237-41.
6. Arfa I, Abid A, Nouira S, Elloumi-Zghal H, Malouche D, Mannai I, et al. Lack of association between the angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism and diabetic nephropathy in Tunisian type 2 diabetic patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2008;9(1):32-6.
7. Glenn KL, Du ZQ, Eisenmann JC, Rothschild MF. An alternative method for genotyping of the ACE I/D polymorphism. Mol Biol Rep. 2009;36(6):1305-10.
8. Azarpira N, Bagheri M, Raisjalali GA, Aghdaie MH, Behzadi S, Salahi H, et al. Angiotensinogen, angiotensine converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism in chronic allograft dysfunction. Mol Biol Rep. 2009;36(5):909-15.
9. Rahimi M, Hasanvand A, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Rezaei M, et al. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem. 2010;43(16-17):1333-9.
10. Moczulski D, Fojcik H, Zukowska-Szczechowska E, Szydlowska I, Grzeszczak W. Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(8):1535-40.
11. Eroglu Z, Erdogan M, Tetik A, Karadeniz M, Cetinalp S, Kosova B, et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2007;23(8):621-4.
12. Sun J, Xu Y, Zhu Y, Lu H. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. Diab Res Clin Pract. 2004; 64 (3): 185-90.
13. Ghiasi G, Farshchi A, Pourmotabbed A, Bahrami G, Nedaei SE. [The effect of intra hippocampal insulin injection on spatial learning and memory of diabetic rat (Persian)]. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences. 2011; 15(1): 274-80.
14. Neugebauer S, Baba T, Watanabe T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. Lancet. 1998;352(9126):454.
15. Noiri E, Taguchi J, Nakao A, Fujita T. MTHFR gene polymorphism as an exacerbation factor of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. Analysis in Japanese male hemodialysis patients. Diabetes Care. 2000;23(2):260.
16. Nemr R, Salman RA, Jawad LH, Juma EA, Keleshian SH, Almawi WY. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs. Clin Chem Lab Med. 2010;48(8):1091-4.
17. Mtiraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, Marmouche H, Aouni Z, Chaieb A, et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. Diab Res Clin Pract. 2007;75 (1):99–106.
18. Jafari Y, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Rezaei M. Interaction of eNOS polymorphism with MTHFR variants increase the risk of diabetic nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus patients. Mol Cell Biochem. 2011;353(1-2):23-34.
19. Eroglu Z, Cetinkalp S, Erdogan M, Kosova B, Karadeniz M, Kutukculer A, et al. Association of the angiotensinogen M235T and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. J Diabetes Complications. 2008;22(3):186-90.