

## از ژنوم تا ژن: مروری بر ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی موثر بر بروز بیماری دیابت نوع دو

## چکیده

مهدی صفرپور

احمد ابراهیمی

مریم‌السادات دانشپور\*

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران،

ولنجک، خیابان یمن، ابتدای خیابان پروانه، پلاک ۲۴،

پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، کدپستی:

۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳

E-mail: daneshpour@endocrine.ac.ir

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۰۰

دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۶/۰۴ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۸/۲۲

علی‌رغم نتایج ارزشمند به‌دست‌آمده در زمینه شناسایی ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با دیابت نوع دو، عدم هم‌خوانی و تکرارپذیری نتایج به‌دست‌آمده در جمعیت‌های گوناگون یکی از چالش‌های پیش رو در انتخاب ژن‌های کاندید با این بیماری می‌باشد. از این‌رو مقاله مروری کنونی، بر مبنای یک جستجوی مدون، به معرفی مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با این بیماری و نقش تغییرات ژنتیکی هر یک از آن‌ها در افزایش شانس ابتلا به دیابت می‌پردازد. در پژوهش کنونی بدون در نظر گرفتن بازه زمانی تعیین شده، از دو پایگاه داده به نام‌های National Center for Biotechnology Information, Database of Genotypes and Phenotypes (NCBI dbGaP) Human Genome Epidemiology Network (HuGENet) بدون در نظر گرفتن بازه زمانی معین و دو کمپانی مطرح در زمینه تست‌های ژنتیکی به نام‌های 23andMe و deCODE، به‌منظور دستیابی به مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با دیابت نوع دو و تغییرات ژنتیکی گزارش شده بر روی هر یک از آن‌ها استفاده شد. بر مبنای نتایج به‌دست‌آمده چهار ژن کاندید انتخاب شده به‌ترتیب اهمیت عبارت بودند از: FTO و KCNJ11، CDKAL1، TCF7L2. مهم‌ترین پلی‌مورفیسم گزارش شده بر روی ژن TCF7L2، rs7903146 نام داشت. پس از آن پلی‌مورفیسم‌های rs7754840 و rs5215 و rs8050136 به‌عنوان مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های گزارش شده بر روی ژن‌های KCNJ11، CDKAL1 و FTO معرفی شدند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، پژوهش کنونی را می‌توان به‌عنوان الگویی جهت دستیابی به یک جمع‌بندی مستدل و معرفی مهم‌ترین ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های شایع و غیرواگیر همچون دیابت از میان حجم وسیع داده‌های آرایه‌شده به‌شمار آورد.

**کلمات کلیدی:** دیابت شیرین، مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم، تغییرات تک‌نوکلئوتیدی.

میان دیابت نوع دو شایع‌ترین نوع دیابت بوده که ۹۰-۸۵٪ کل موارد دیابت را شامل می‌شود. دیابت یک بیماری چند عاملی بوده و عوامل زیادی مانند تغذیه، اثرات محیطی، سن، جنس، نژاد، فعالیت بدنی و وراثت در ابتلا و یا بروز آن دخالت دارند.<sup>۱</sup> از این‌رو توسعه ابتلا به دیابت نوع دو با ترکیبی از شیوه زندگی و عوامل ژنتیکی در ارتباط می‌باشد.<sup>۲</sup> برخلاف دیابت نوع یک، بررسی ژنتیکی دیابت نوع دو به‌راحتی امکان‌پذیر نبوده و ژنتیک فرم شایع دیابت نوع دو همچنان ناشناخته باقی مانده است، اگرچه در بسیاری از موارد یک وراثت چند ژنی پیشنهاد می‌شود.<sup>۳</sup>

حدود ۲۲۰ میلیون نفر در دنیا و بیش از ۵٪ جمعیت ایران به دیابت مبتلا می‌باشند.<sup>۱</sup> پیش‌بینی می‌شود جمعیت مبتلایان به دیابت در جهان تا ۲۰ سال آینده از مرز ۳۳۰ میلیون نفر بگذرد که در این مدت میزان افزایش تعداد مبتلایان به دیابت در جوامع در حال توسعه و توسعه‌یافته به‌ترتیب ۱۷۷٪ و ۴۲٪ خواهد بود. از این‌رو می‌توان دیابت را به‌عنوان یک مشکل بزرگ و به‌سرعت گسترش‌یابنده برای سلامت عمومی جهانی معرفی کرد.<sup>۳</sup>

به‌طور کلی دیابت به چهار گروه: دیابت نوع یک، دیابت نوع دو، دیابت حاملگی و دیابت به علل متفرقه تقسیم‌بندی می‌شود که در این

دیابت نقش دارند، اگرچه انتظار می‌رود که تعداد ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با این بیماری در آینده افزایش یابد.<sup>۱۲-۱۴</sup>

امروزه به‌کمک پایگاه‌های داده گوناگون می‌توان به حجم وسیعی از داده‌ها در زمینه ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با انواع بیماری‌ها مانند دیابت و مهم‌ترین مقالات منتشر شده در این زمینه دست یافت. با وجود دسترسی آسان به حجم وسیعی از داده‌ها، لزوم دسته‌بندی مطالب ارایه‌شده توسط هر یک از این پایگاه‌ها به‌منظور دستیابی به یک جمع‌بندی جامع در این زمینه امری ضروری است تا بتوان به‌کمک آن به ترسیم راهی روشن برای انجام پژوهش‌های پیش‌رو پرداخت. از این رو مقاله حاضر بر آن است تا بر مبنای یک جستجوی مدون به جمع‌بندی داده‌های موجود در مطرح‌ترین پایگاه‌های داده و تشریح مهم‌ترین یافته‌های به‌دست‌آمده در زمینه ژنتیک دیابت در سال‌های اخیر بپردازد.

چگونگی جستجو: در این مطالعه از دو پایگاه داده مطرح به نام‌های National Center for Biotechnology Information, Database of Genotypes and Phenotypes (NCBI dbGaP) و Human Genome Epidemiology Network (HuGENet) و دو کمپانی شناخته‌شده در زمینه انجام آزمون‌های ژنتیکی به نام‌های 23andMe و deCODE به‌منظور دستیابی به مهم‌ترین ژن‌های کاندید مرتبط با دیابت نوع دو و تغییرات ژنتیکی گزارش شده بر روی هر یک از آنها استفاده شد. کلید واژه مورد جستجو در هر چهار منبع بیان‌شده عبارت دیابت ملیتوس نوع دو بود.

این جستجو در NCBI در بخش dbGaP و در HuGENet در دو بخش Phenopedia و Gene Prospector انجام پذیرفت. به‌منظور شناسایی هر چه دقیق‌تر ژن‌های مرتبط با دیابت نوع دو، داده‌های موجود در گزارش‌های انتشاریافته توسط دو مرکز پژوهشی نام برده شده در زمینه آزمون‌های ژنتیکی بیماری‌های شایع نیز مورد بررسی قرار گرفت. سپس ۱۰ ژن اول معرفی‌شده توسط هر یک از منابع مورد بررسی انتخاب و نتایج به‌دست‌آمده به‌منظور تعیین ژن‌های گزارش‌شده مشترک در کنار یکدیگر قرار گرفته و ژن‌های کاندید بر مبنای داشتن بیش‌ترین وجه اشتراک در میان هر چهار پایگاه داده مورد بررسی انتخاب شدند. در صورت عدم وجود ژن مشترک در نتایج به‌دست‌آمده، اولویت انتخاب با ژن‌هایی بود که بر روی آن‌ها مطالعات کلینیکی انجام پذیرفته بود.

تا سال ۲۰۰۶، عمده‌ترین روش‌ها جهت بررسی تفاوت‌های ژنتیکی و ارتباط آن با بروز بیماری دیابت نوع دو، استفاده از دو روش غربال‌گری گسترده ژنوم به‌کمک آنالیز لینکاژ بدون فرضیه (Hypothesis-free genome-wide linkage mapping) و یا بررسی خانواده‌های سه‌تایی (Parent-offspring trios) بود.<sup>۱۵</sup> از آنجا که هر دو روش مطرح‌شده بر مبنای تشخیص تفاوت‌های ژنتیکی با فراوانی بالا طراحی شده بودند، داده‌های به‌دست‌آمده از این پژوهش‌ها از قدرت تعمیم بالایی برخوردار نبودند؛ چرا که در بیماری دیابت نوع دو تفاوت‌های ژنتیکی با فراوانی بالا نقشی در بروز این بیماری ایفا نمی‌کنند.

از سوی دیگر به‌دلیل کوچک بودن بیش از حد نمونه مورد مطالعه امکان تعیین دقیق تفاوت ژنتیکی امکان‌پذیر نبود و تنها تعداد اندکی از یافته‌های به‌دست‌آمده در هر مطالعه، در پژوهش‌های بعدی تکرار می‌شدند. با وجود تمام این کاستی‌ها، این روش‌ها دست‌آوردهایی همچون شناسایی ژن Calpain-10 را نیز به‌همراه داشت. این ژن که بر روی ناحیه کروموزومی 2q37.3 واقع شده است به‌عنوان نخستین ژن کاندید مرتبط با دیابت نوع دو به‌واسطه غربال‌گری وسیع ژنوم و لینکاژ در جمعیت هیسپانیک ایالت تگزاس آمریکا شناسایی شد.<sup>۱۶</sup>

در ادامه این پژوهش‌ها و با آغاز مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم (Genome-wide association study) پیشرفت‌های وسیعی در زمینه شناسایی ژن‌های مرتبط با بروز بیماری دیابت نوع دو در مقیاسی فراتر از پژوهش‌های پیشین با آنالیزهای هر چه دقیق‌تر حاصل شد. بر مبنای این یافته‌ها در سال ۲۰۰۷ نه‌تنها ارتباط میان ژن‌های KCNJ11 و TCF7L2 و بیماری دیابت نوع دو مورد تایید قرار گرفت بلکه شش لوکوس دیگر نیز در ارتباط با این بیماری شناسایی شدند.<sup>۱۷،۱۸</sup>

با وجود مطالعات وسیع صورت گرفته در زمینه ژنتیک دیابت، پی بردن به پاسخ این سوال که چه ژن‌هایی تعیین‌کننده ریسک ابتلا به دیابت هستند نیازمند بررسی داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعات گسترده ژنوم می‌باشد. این پژوهش‌ها که بیشتر بر پایه مطالعات مورد-شاهدی طراحی شده‌اند به مقایسه فراوانی شکل‌های متفاوت یک ژن در ناحیه مشخصی از کروموزوم (آلل‌ها) در دو گروه افراد مبتلا به دیابت و افراد سالم می‌پردازند. نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که خطر ابتلا به دیابت نوع دو توسط انواع جایگاه‌های کروموزومی (لوکوس) مختلف ژنی با اندازه اثر کم، تعیین می‌شود. در این زمینه تاکنون بیش از ۳۶ لوکوس ژنی شناسایی شده است که در ابتلا به

نتایج گزارش شده در هر یک از آنها انتخاب شدند. از سوی دیگر به منظور دستیابی به حداکثر داده‌های موجود در زمینه ژنتیک دیابت، در این مقاله مروری از سایر مقالات مروری و متا آنالیز انتشار یافته نیز استفاده شد.

بر این اساس، از میان ۱۰ ژن اول گزارش شده توسط هر یک از پایگاه‌های داده و منابع مورد استفاده در این پژوهش، چهار ژن دارای بیشترین وجه اشتراک در تمامی منابع مورد بررسی، به‌عنوان ژن‌های منتخب دیابت نوع دو انتخاب شدند. بر این اساس ژن TCF7L2 افزون بر دارا بودن مطالعات کلینیکی، دارای بیشترین وجه اشتراک در مقایسه با سایر ژن‌ها بود (جدول ۱)، از این‌رو این ژن به‌عنوان نخستین ژن کاندید در این مطالعه انتخاب شد. پس از آن، دو ژن به‌نام‌های CDKAL1 و KCNJ11 با داشتن بیشترین وجه اشتراک انتخاب شدند. اگرچه بر مبنای جستجوی انجام‌شده، ژن CDKAL1 فاقد مطالعات کلینیکی بود. آخرین ژن انتخاب‌شده نیز Fat mass- and obesity- associated (FTO) نام

در مرحله بعد، پس از انتخاب ژن‌ها، مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های گزارش شده بر روی هر ژن که دارای بیشترین ارتباط با دیابت نوع دو بودند از طریق Phenotype-genotype integrator (بخشی از پایگاه داده NCBI) و بر مبنای P-value گزارش شده برای هر پلی‌مورفیسم انتخاب شدند. سپس مهم‌ترین پژوهش‌های انجام‌شده بر روی پلی‌مورفیسم‌های انتخابی در جمعیت‌های گوناگون و ارتباط میان هر پلی‌مورفیسم و خطر ابتلا به دیابت نوع دو، بدون در نظر گرفتن یک بازه زمانی مشخص، از طریق جستجو در PubMed (بخشی از پایگاه داده MEDLINE)، Scopus و Google scholar با استفاده از کلید واژه‌های Single Nucleotide Polymorphism یا SNP یا Polymorphism یا Genetic variation یا Diabetes Mellitus یا Type 2 Diabetes Mellitus یا Non-insulin-Dependent Diabetes Mellitus یا Type 2 Diabetes یا نام هر یک از ژن‌های انتخابی جمع‌آوری شدند. سپس مهم‌ترین مقالات انتشار یافته بر مبنای بیشترین میزان ارجاع به‌منظور استخراج

جدول ۱: انتخاب چهار ژن اول مرتبط با دیابت نوع دو بر اساس بیشترین وجه اشتراک میان بانک‌های اطلاعاتی

نام ژن	NCBI (dbGap)	deCODE	23andMe	Phenopedia	Gene Prospector	Clinical Trail
TCF7L2	✓	✓	✓	✓	✓	✓
CDKAL1	✓	✓	✓	✓	✓	
KCNJ11		✓	✓	✓		✓
FTO	✓			✓	✓	

TCF7L2: Transcription factor 7-like 2, CDKAL1: CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1, KCNJ11: potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11, FTO: Fat mass and obesity associated

جدول ۲: اسامی مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با دیابت نوع دو بر روی ژن‌های انتخابی

نام ژن	پلی‌مورفیسم	کروموزوم	P	منبع
TCF7L2	rs7903146	۱۰	$2/0 \times 10^{-51}$	dbGaP
	rs7901695		$1/0 \times 10^{-48}$	
	rs4506565		$5 \times 10^{-12}$	
	rs12255372		$1/5 \times 10^{-5}$	
CDKAL1	rs10440833	۶	$2/0 \times 10^{-22}$	dbGaP
	rs4712523		$7/0 \times 10^{-20}$	
KCNJ11	rs5215	۱۱	$5/0 \times 10^{-11}$	dbGaP
	rs5219		$7/0 \times 10^{-11}$	
FTO	rs8050136	۱۶	$2/0 \times 10^{-17}$	dbGaP
	rs11642841		$3/0 \times 10^{-8}$	

\* P-value بر مبنای Chi-square test محاسبه و  $P < 0.05$  از نظر آماری معنادار محسوب شد.

به C در ناحیه ژنی ۱۱۴،۷۸۵،۰۳۷ بر روی اینترون چهار با نام rs11196205<sup>۲۳،۲۲</sup> اگرچه بسیاری از پژوهش‌های منتشر شده در این زمینه به اهمیت هر چه بیشتر IVS3C>T و IVS4G>T اشاره دارند.<sup>۲۳،۲۲،۲۱</sup>

Dumcott و همکارانش به بررسی هر چهار پلی‌مورفیسم شناخته شده بر روی این ژن پرداختند. نتایج آنان نشان‌دهنده وجود ارتباط معنادار میان پلی‌مورفیسم‌های rs7903146 و rs7901695 و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود. بر این اساس بودن آلل موتانت rs7903146 (آلل T) شانس ابتلا به بیماری را به میزان ۱/۵۷ برابر افزایش داد (OR=۱/۵۷؛ P=۰/۰۱).

از سوی دیگر آلل C به‌عنوان آلل موتانت در rs7901695 نیز نقش به‌سزایی در افزایش خطر ابتلا به بیماری از خود نشان داد (OR=۱/۵۱؛ P=۰/۰۰۸). با این وجود یافته‌های به‌دست‌آمده نشان دهنده عدم وجود ارتباط معنادار میان rs11196205 و خطر ابتلا به بیماری (OR=۰/۷۴؛ P=۰/۰۷) و تأثیر بسیار اندک آلل موتانت rs12255372 (آلل T) بر بروز بیماری بود (OR=۱/۴۰؛ P=۰/۰۴).<sup>۲۴</sup>

اگرچه نتایج به‌دست‌آمده توسط Dumcott و همکارانش گویای عدم وجود ارتباط میان آلل موتانت rs12255372 و خطر ابتلا به دیابت بود، پژوهش انجام‌یافته توسط Grant و همکارانش نشان‌دهنده وجود یک ارتباط قوی ( $P=2/1 \times 10^{-9}$ ) میان یک پلی‌مورفیسم در اینترون چهار این ژن (rs12255372) و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود.<sup>۲۵</sup>

Mayans و همکارانش با بررسی ۸۷۲ فرد مبتلا به دیابت نوع دو و ۸۵۷ فرد سالم، به مطالعه چهار پلی‌مورفیسم شناخته‌شده بر روی ژن TCF7L2 و ارتباط آن با خطر ابتلا به دیابت پرداختند. یافته‌های آنان نیز نشان‌دهنده وجود ارتباط معنادار ( $P=0/000004$ ) میان rs12255372 و خطر ابتلا به دیابت بود. این یافته نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش انجام‌شده توسط Grant و همکارانش را مورد تأیید قرار می‌داد.<sup>۲۶</sup>

همچنین Parra و همکارانش با مطالعه بر روی ۲۸۶ فرد مبتلا به دیابت نوع دو و ۲۷۵ فرد سالم وجود یک ارتباط معنادار میان rs12255372 و شانس ابتلا به دیابت را مشاهده نمودند ( $P=0/041$ )؛ در ادامه این پژوهش‌ها، Miyake و همکارانش به مطالعه پلی‌مورفیسم شناخته‌شده بر روی این ژن در ۲۲۱۴ فرد مبتلا

داشت که تنها در نتایج خروجی NCBI و HuGENet به آن اشاره شده بود (جدول ۱).

پس از انتخاب ژن‌ها، مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های شناخته‌شده بر روی هر ژن بر مبنای داشتن بیشترین ارتباط با دیابت نوع دو انتخاب شدند (جدول ۲). سپس مهم‌ترین مطالعات انجام‌شده بر روی پلی‌مورفیسم‌های انتخابی در سال‌های اخیر به‌منظور دست‌یابی به یافته‌های به‌دست‌آمده از آن‌ها در جمعیت گوناگون مورد بررسی قرار گرفت.

ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی موثر در بروز دیابت نوع دو:

ژن Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2): این ژن در ابتدا با استفاده از مارکرهای ماکروستلایت که بر روی قسمت‌های وسیعی از کروموزوم شماره ۱۰ انجام شد مورد شناسایی قرار گرفت. ژن TCF7L2 نقش کلیدی در تنظیم رونویسی ژن GCG ایفا می‌کند که پروتیین رمزگذاری‌شده توسط آن به‌نام گلوکاگن یکی از مهم‌ترین هورمون‌های پانکراس به‌شمار می‌رود. این هورمون با تسهیل فرایند گلیکوژنولیز و گلیکوژنز نقش مهمی در کاهش سطح گلوکز خون ایفا می‌کند.<sup>۱۵</sup> پژوهش‌های انجام‌شده بر روی ژن TCF7L2 نشان می‌داد که تغییر در بیان این ژن موجب کاهش ترشح انسولین و در نهایت سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت می‌شود. از این‌رو این ژن به‌عنوان یک ژن کاندید که تغییر در آن می‌تواند خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع دو را افزایش دهد، معرفی شد.<sup>۱۱</sup>

ژن TCF7L2 دارای ۸۳۶،۲۱۵ جفت نوکلئوتید، ۱۴ اگزون و ۱۳ اینترون بوده که بر روی کروموزوم شماره ۱۰ در ناحیه 10q25.3 واقع شده است.<sup>۱۶</sup> بر روی این ژن نواحی پلی‌مورفیسمی گوناگونی شناسایی شده‌اند که ارتباط میان آن‌ها با اختلال در ترشح انسولین، تولید گلوکز و همچنین مقاومت به انسولین به‌واسطه تأثیر مستقیم بر سلول‌های بتا پانکراس به اثبات رسیده است.<sup>۱۷،۱۸</sup> از میان این پلی‌مورفیسم‌ها، چهار مورد که از اهمیت بیشتری برخوردار بوده و در پژوهش‌های زیادی مورد بررسی قرار گرفته‌اند عبارتند از: ۱- تغییر نوکلئوتید C به T در باز شماره ۱۱۴،۷۴۸،۳۹۹ بر روی اینترون سه با نام rs7903146<sup>۱۹،۲۰</sup> ۲- تغییر نوکلئوتید T به C در باز شماره ۱۱۴،۷۴۴،۰۷۸ بر روی اینترون سه با نام rs7901695<sup>۲۱،۲۲</sup> ۳- تغییر نوکلئوتید G به T در ناحیه ژنی ۱۱۴،۷۹۸،۸۹۲ ۱۱۴،۷۹۸،۱۱۴ بر روی اینترون چهار با نام rs12255372<sup>۲۱،۲۱</sup> و ۴- تغییر نوکلئوتید G

دیابت نوع دو در جمعیت اروپایی ( $OR=1/20$ ;  $P=7/7 \times 10^{-9}$ ) و جمعیت هنگ‌کنگی ( $OR=1/25$ ;  $P=0/00018$ ) در ارتباط می‌باشد. بر مبنای این پژوهش شانس ابتلا به دیابت در افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت موتانت (GG) در جمعیت اروپایی و هنگ‌کنگی به ترتیب  $1/50$  و  $1/50$  برابر بیشتر از سایر افراد بود. از سوی دیگر نتایج به دست آمده بیانگر این نکته بود که پاسخ به انسولین در افراد دارای ژنوتیپ GG در مقایسه با افراد هتروزیگوت (GA) و یا هموزیگوت نرمال (AA) به میزان  $20\%$  کمتر می‌باشد (۸).  $P=2/5 \times 10^{-10}$ . این نتایج نشان‌دهنده ارتباط میان این پلی‌مورفیسم و شانس ابتلا به دیابت نوع دو به واسطه کاهش ترشح انسولین بود. (۳۳)

یکی دیگر از مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده بر روی اینترون پنج این ژن، پلی‌مورفیسم rs7754840 نام دارد که سبب تغییر باز آلی گوانین (G) به سیتوزین (C) می‌شود. بررسی انجام شده توسط Zeggini و همکارانش بیانگر وجود ارتباط میان آلل C این پلی‌مورفیسم به عنوان آلل موتانت و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود ( $P=4/1 \times 10^{-11}$ ) (۳۳).

ژن KCNJ11 (Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11): تنظیم میزان انسولین ترشح شده توسط سلول‌های بتا پانکراس بر عهده کانال‌های پتاسیم موجود در غشای این سلول‌ها است. از این رو هر گونه تغییر در ژن KCNJ11 که وظیفه آن رمزدار نمودن پروتئین‌های موجود در کانال پتاسیم سلول‌های بتا پانکراس می‌باشد، در نهایت می‌تواند منجر به اختلال در ترشح انسولین شود. جهش در این ژن سبب کاهش فعالیت کانال (KATP) ATP-sensitive potassium شده که این امر به نوبه خود منجر به افزایش ترشح انسولین می‌شود که به دنبال آن سطح قند خون کاهش می‌یابد. نام این نقص نادر Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy می‌باشد که آنرا به اختصار (PHHI) می‌نامند. (۳۳، ۳۴)

ژن KCNJ11 بر روی کروموزوم شماره ۱۱ واقع شده و تنها دارای یک آگرون بوده و در مجموع از ۲۰۰۰ باز آلی تشکیل یافته است. محصول نهایی تولید شده توسط این ژن در پایان فرآیند ترجمه، پروتئینی متشکل از ۳۹۰ اسید آمینه می‌باشد. نکته جالب در رابطه با این ژن عدم وجود اینترون در ساختار آن می‌باشد که برای اولین بار توسط Inagaki گزارش شد. (۳۳) تاکنون پلی‌مورفیسم‌های گوناگونی بر روی ژن KCNJ11 شناسایی شده‌اند که از میان آنها چهار پلی‌مورفیسم سبب

به دیابت نوع دو و ۱۸۳۷ فرد سالم پرداختند. نتایج آنان نیز وجود یک ارتباط معنادار میان آلل کم شیوع rs12255372 و خطر ابتلا به دیابت نوع دو را مورد تایید قرار می‌داد ( $OR=1/7$ ;  $P=9/8 \times 10^{-5}$ ) (۲۸). نکته جالب توجه آن بود که این ارتباط پس از تعدیل شدن نتایج به دست آمده با سن، جنسیت و نمایه توده بدن همچنان معنادار بود ( $P=7/0 \times 10^{-4}$ ).

در پژوهش Ng و همکارانش، ۲۲ پلی‌مورفیسم کاندید بر روی ژن TCF7L2 و ارتباط آن با دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان‌دهنده وجود ارتباط معنادار میان آلل C (آلل خطر) پلی‌مورفیسم rs11196205 و دیابت بود ( $OR=1/04$ ;  $CI=1/04-4/26$ ;  $P=9/95$ );  $OR=2/11$ ). تکرار این آزمایش توسط Miyake و همکارانش نیز نشان‌دهنده وجود ارتباط قوی میان آلل کم شیوع (آلل C) پلی‌مورفیسم rs11196205 و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود ( $P=4/86 \times 10^{-4}$ );  $OR=1/39$ ) (۲۸).

Michèle و همکارانش به مطالعه شش ژن مرتبط با دیابت نوع دو و پلی‌مورفیسم‌های شناخته شده هر یک از آنها در جمعیت آفریقایی-آمریکایی پرداختند. نتایج آنان نشان از ارتباط معنادار میان دو پلی‌مورفیسم واقع شده در اینترون سه ژن TCF7L2 و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود. بر همین اساس پلی‌مورفیسم rs7903146 خطر ابتلا به دیابت نوع دو را به میزان  $1/51$  برابر ( $P=3/77 \times 10^{-6}$ );  $OR=1/51$ ) و پلی‌مورفیسم rs7901695 شانس ابتلا را به میزان  $1/30$  برابر ( $P=3 \times 10^{-5}$ ;  $OR=1/30$ ) افزایش داده بود. (۲۹)

ژن CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 (CDKAL1): بر روی بازوی کوتاه کروموزوم شش واقع شده است که پروتئین رمزدار شده توسط آن جزو پروتئین‌های خانواده Methylothio transferase می‌باشد. با وجود آن که عملکرد دقیق این ژن تاکنون ناشناخته باقی مانده است، با این حال پژوهش‌های انجام شده نمایانگر از ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های موجود در ناحیه اینترونی این ژن و خطر ابتلا به دیابت نوع دو می‌باشد. (۳۰)

نتایج پژوهش‌های انجام شده توسط Scott و همکارانش نشان‌دهنده وجود ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های موجود در اینترون پنج این ژن و خطر ابتلا به دیابت نوع دو بود. (۳۱) این یافته بار دیگر توسط Steinthorsdottir و همکارانش مورد تایید قرار گرفت. نتایج آنان نشان می‌داد که وجود یک پلی‌مورفیسم در اینترون پنج به نام rs 7756992 با افزایش شانس ابتلا به

ژن (Fat mass- and obesity-associated (FTO): این ژن به طول ۷۳۱،۴۰۷ نوکلئوتید، دارای ۹ آگزون بوده و بر روی کروموزوم شماره ۱۶ جای گرفته است. اگرچه عملکرد دقیق این ژن همچنان ناشناخته باقی مانده است اما بررسی‌های گوناگون انجام شده بر روی انسان و مدل‌های حیوانی مانند موش نشان‌دهنده ارتباط میان ژن FTO و بیماری‌های گوناگونی مانند دیابت نوع دو می‌باشد.

ارتباط میان ژن FTO و خطر ابتلا به دیابت نوع دو برای اولین بار با انجام مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در جمعیت اروپاییان سفیدپوست مورد شناسایی قرار گرفت. این مطالعه توسط Frayling و همکارانش در سال ۲۰۰۷ و بر روی ۱۹۲۴ فرد مبتلا به دیابت نوع دو و ۲۹۳۸ فرد سالم انجام شد. آنان در این پژوهش به بررسی ۴۹۰۰۳۲ پلی مورفیسم پرداختند که از میان پلی مورفیسم‌های جای گرفته بر روی ژن FTO، پلی مورفیسم rs9939609 دارای بیشترین ارتباط با شانس ابتلا به بیماری دیابت بود ( $P=5 \times 10^{-8}$ ; CI=۱/۱۶-۱/۳۷؛ ۹۵٪ CI=۱/۲۷). (OR=۱/۲۷)

به‌منظور تایید نتایج به‌دست‌آمده، Frayling و همکارانش بار دیگر این مطالعه را بر روی ۳۷۵۷ فرد مبتلا به دیابت و ۵۳۴۶ فرد سالم تکرار کردند. نتیجه به‌دست‌آمده بار دیگر نتایج مطالعه پیشین را مورد تایید قرار می‌داد، اگرچه این بار میان ارتباط میان این پلی مورفیسم با شانس ابتلا به بیماری دیابت اندکی کاهش یافته بود ( $P=9 \times 10^{-6}$ ; CI=۱/۰۹-۱/۲۳؛ ۹۵٪ CI=۱/۱۵). این نتایج بیانگر این نکته بود که حضور آلل A (آل مواتنت) در پلی مورفیسم rs9939609 می‌تواند شانس ابتلا به دیابت را به میزان ۱/۱۵ برابر افزایش دهد.<sup>۳۳</sup> یکی دیگر از پژوهش‌های انجام‌یافته در این زمینه، مطالعه Li و همکارانش بود که در آن به بررسی و مقایسه یافته‌های به‌دست‌آمده در زمینه ارتباط میان پلی مورفیسم‌های ژن FTO و شانس ابتلا به دیابت نوع دو در ۲۲ مطالعه منتشرشده و جمع‌بندی داده‌ها با استفاده از متآنالیز پرداختند.

نتایج به‌دست‌آمده که در مجموع در برگیرنده ۳۳۷۴۴ فرد مبتلا به دیابت و ۴۳۵۴۹ فرد سالم بود بار دیگر نشان‌دهنده وجود ارتباط میان پلی مورفیسم rs9939609 و شانس ابتلا به دیابت بود ( $P=5 \times 10^{-8}$ ; CI=۱/۱۰).<sup>۴۲</sup>

همچنین مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در زمینه دیابت نوع دو که توسط Scott و همکارانش انجام گرفته بود نیز وجود ارتباط

تغییر در اسید آمینه موجود در زنجیره پلی‌پپتیدی پروتیین نهایی می‌شوند. پژوهش‌های انجام‌شده بر روی این پلی مورفیسم‌ها نشان می‌دهد که حداقل دو پلی مورفیسم با نام‌های rs5219 و rs5215 بر میزان ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا پانکراس تاثیرگذار می‌باشند که وجود آن‌ها در ژن KCNJ11 خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع دو را افزایش می‌دهد.<sup>۳۸،۳۷</sup>

این فرضیه که بروز جهش در ژن KCNJ11 بر میزان ترشح انسولین تاثیرگذار می‌باشد در یک مطالعه جامع بر روی افراد بالغی که دارای دیابت نبوده ولی پلی مورفیسم rs5219 در آن‌ها شناسایی شده بود به اثبات رسید. نتایج پژوهش‌های انجام‌شده نشان داد پلی مورفیسم rs5219 سبب تغییر باز آلی گوانین (G) به آدنین (A) شده که این تغییر در نهایت منجر به جایگزینی اسید آمینه لیسین به جای گلوتامین در کدون شماره ۲۳ می‌شود. بر مبنای این پژوهش‌ها، تغییر در ساختار پروتیین نهایی به‌واسطه تغییر اسید آمینه (E23K) با نقص ترشح انسولین در ارتباط بود که این امر به نوبه خود سبب افزایش میزان گلوکز خون می‌شود.<sup>۳۹</sup>

از سوی دیگر پژوهش‌های انجام‌شده بر روی این پلی مورفیسم در جمعیت‌های هند و اروپایی نشان می‌دهد که شانس ابتلا به بیماری دیابت در افراد هموزیگوت با ژنوتیپ (AA) در مقایسه با افراد هموزیگوت با ژنوتیپ (GG) و افراد هتروزیگوت (AG) بسیار بیشتر است. بررسی‌های بعدی انجام‌شده بر روی این پلی مورفیسم نیز ارتباط میان آن و خطر ابتلا به بیماری دیابت نوع دو را تایید می‌کرد. از جامع‌ترین این پژوهش‌ها می‌توان به مطالعه مشترک میان سه دانشگاه مطرح جهان به‌نام‌های هاروارد، ام‌آی‌تی و لاند در سال ۲۰۰۷ اشاره کرد. نتایج به‌دست‌آمده، ارتباط میان پلی مورفیسم E23K و شانس ابتلا به دیابت را تایید کردند ( $P=67 \times 10^{-11}$ ; CI=۱/۱۴).<sup>۴۰</sup> یکی دیگر از مهم‌ترین پلی مورفیسم‌های شناخته‌شده بر روی این ژن rs5215 نام دارد که ارتباط میان آن و خطر ابتلا به دیابت نوع دو برای اولین بار در سال ۲۰۰۳ مورد شناسایی قرار گرفت.

بر مبنای این یافته‌ها حضور آلل C در این پلی مورفیسم به‌عنوان آلل مواتنت با فراوانی در حدود ۰/۳۵ شانس ابتلا به بیماری ۱/۱۴ برابر افزایش می‌دهد.<sup>۴۱</sup> نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش‌های Zeggini و همکارانش نیز نشان‌دهنده ارتباط معنادار میان این پلی مورفیسم و شانس ابتلا به دیابت نوع دو بود ( $P=1/3 \times 10^{-3}$ ; CI=۱/۰۵-۱/۲۵؛ ۹۵٪ CI=۱/۱۵).<sup>۳۳</sup>

امروزه با وجود دسترسی آسان به بانک‌های اطلاعاتی گوناگون می‌توان به حجم وسیعی از داده‌ها در زمینه ژنتیک بیماری‌های شایع دست یافت. با این حال عدم وجود یک راهبرد مدون و درست به‌منظور استفاده از پایگاه‌های داده به‌نوبه خود می‌تواند فرایند انتخاب درست پلی‌مورفیسم‌های کاندید با بیماری را با مشکل مواجه سازد. از این‌رو دستیابی به یک روش مدون و علمی برای دسته‌بندی و اولویت‌دهی به پژوهش‌های انجام‌شده به‌منظور رسیدن به نتیجه بهینه در کوتاه‌ترین زمان ممکن و صرفه‌جویی در امکانات امری ضروری است.<sup>۴۳-۴۵</sup>

مطالعه پیش‌رو با مرور مهم‌ترین دست‌آوردهای به‌دست‌آمده در زمینه ژنتیک دیابت نوع دو بر مبنای یک جستجوی مدون در مطرح‌ترین پایگاه‌های داده دنیا و مقایسه نتایج هر یک از آن‌ها با یک‌دیگر به معرفی چهار ژن مطرح در این زمینه و مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های شناخته‌شده بر روی هر یک از آن‌ها پرداخته است. با توجه به آنکه ارتباط میان پلی‌مورفیسم‌های انتخابی در پژوهش کنونی و خطر ابتلا به دیابت نوع دو در جمعیت‌های گوناگون در نبود همگنی ژنتیکی به اثبات رسیده است، از این‌رو می‌توان پلی‌مورفیسم‌های انتخابی در این مقاله را به‌عنوان پلی‌مورفیسم‌هایی با اولویت بالا به‌منظور بررسی دوباره در جمعیت ایرانی معرفی کرد.

از سوی دیگر مطالعه کنونی را می‌توان به‌عنوان الگویی برای رسیدن به یک جمع‌بندی مستدل و مدون از میان حجم وسیعی از داده‌های موجود در زمینه ژنتیک دانست که می‌توان از آن برای دستیابی به مهم‌ترین ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با بیماری‌های شایع و غیرواگیر همچون دیابت دست یافت.

میان استعداد ابتلا به دیابت و ژن FTO را مورد تایید قرار داد. برای مبنای این پژوهش پلی‌مورفیسم شناسایی‌شده بر روی این ژن با نام rs8050136 شانس ابتلا به دیابت را به‌میزان ۱/۱۷ برابر افزایش داد<sup>۳۱</sup>. (OR=۱/۱۷؛ P=۱/۳×۱۰<sup>-۱۲</sup>)

امروزه با انجام مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در جمعیت‌های هدف می‌توان به داده‌های ارزشمندی در زمینه عوامل ژنتیکی موثر بر بروز بیماری دیابت نوع دو و پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با آن دست یافت. بررسی‌های گسترده ژنومی بر روی جمعیت‌های بزرگ دنیا انجام گرفته است که نتایج حاصل از این پژوهش‌ها و فراوانی آلی واریانت‌های ژنی این جمعیت‌ها در بانک‌های اطلاعاتی بزرگی چون HapMap و 1000 Genomes در دسترس است. از سوی دیگر به‌دلیل اهمیت بیماری دیابت در سطح جهانی، شناسایی عوامل ژنتیکی مستعدکننده ابتلا به این بیماری می‌تواند موجب شناسایی بیماری پیش از بروز گردیده و فرصتی جهت پیشگیری و درمان آن فراهم آورد. رسیدن به این هدف با تکمیل پروژه ژنوم انسان و شناسایی ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با خطر ابتلا به بیماری دیابت، امیدهای تازه‌ای برای پیشگیری و درمان این بیماری پدید آورده است.

با وجود نتایج ارزشمند به‌دست‌آمده در زمینه شناسایی ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با دیابت در یک دهه گذشته، عدم هم‌خوانی و تکرارپذیری نتایج به‌دست‌آمده در جمعیت‌های مختلف یکی از چالش‌های پیش‌رو در این زمینه می‌باشد. از این‌رو بررسی دوباره یافته‌های به‌دست‌آمده از مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در جمعیت‌های بومی به‌منظور رسیدن به یک جمع‌بندی مستدل در رابطه با ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی مرتبط با دیابت امری ضروری است.

## References

1. Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 2008;31(1):96-8.
2. Fasanmade OA, Odeniyi IA, Ogbera AO. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and management. *Afr J Med Med Sci* 2008;37(2):99-105.
3. Vijan S. Type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):ITC31-15; quiz ITC316.
4. Kumar V, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005.
5. Pasquier F. Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status? *Diabetes Metab* 2010;36 Suppl 3:S100-5.
6. Gibbons A. 12<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics. Diabetes genes decline out of Africa. *Science* 2011;334(6056):583.
7. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011;41(6):679-92.
8. Salonen JT, Uimari P, Aalto JM, Pirskanen M, Kaikkonen J, Todorova B, et al. Type 2 diabetes whole-genome association study in four populations: the DiaGen consortium. *Am J Hum Genet* 2007;81(2):338-45.
9. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000;26(2):163-75.
10. Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsson AS, et al. Localization of a susceptibility

- gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34-q35.2. *Am J Hum Genet* 2003;73(2):323-35.
11. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38(3):320-3.
  12. Cho YM, Kim M, Park KS, Kim SY, Lee HK. S20G mutation of the amylin gene is associated with a lower body mass index in Korean type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;60(2):125-9.
  13. Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, Shimomura H, Ohagi S, Kumagaye KY, et al. Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese NIDDM patients. *Diabetes* 1996;45(9):1279-81.
  14. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Sulem P, Helgason H, Grarup N, Sigurdsson A, et al. Identification of low-frequency and rare sequence variants associated with elevated or reduced risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2014;46(3):294-8.
  15. Shao W, Wang D, Chiang YT, Ip W, Zhu L, Xu F, et al. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis. *Diabetes* 2013;62(3):789-800.
  16. Duval A, Busson-Leconiat M, Berger R, Hamelin R. Assignment of the TCF-4 gene (TCF7L2) to human chromosome band 10q25.3. *Cytogenet Cell Genet* 2000;88(3-4):264-5.
  17. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007;117(8):2155-63.
  18. Schäfer SA, Tschrirter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 2007;50(12):2443-50.
  19. Saxena R, Gianniny L, Burtt NP, Lyssenko V, Giuicucci C, Sjögren M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* 2006;55(10):2890-5.
  20. Guo T, Hanson RL, Traurig M, Li Muller Y, Ma L, Mack J, et al. TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in Pima Indians analysis of 3,501 individuals. *Diabetes* 2007;56(12):3082-8.
  21. Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, van Dam RM, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes* 2006;55(9):2645-8.
  22. Ng MC, Tam CH, Lam VK, So WY, Ma RC, Chan JC. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3733-7.
  23. Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, Sprau AG, Jackson AU, Narisu N, et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes* 2006;55(9):2649-53.
  24. Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H, Silver KD, et al. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes* 2006;55(9):2654-9.
  25. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38(3):320-3.
  26. Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Agren A, Eliasson M, et al. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Eur J Hum Genet* 2007;15(3):342-6.
  27. Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 2007;71(4):359-66.
  28. Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, et al. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J Hum Genet* 2008;53(2):174-80.
  29. Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, et al. Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 2007;56(10):2638-42.
  30. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316(5829):1331-6.
  31. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007;316(5829):1341-5.
  32. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007;39(6):770-5.
  33. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316(5826):889-94.
  34. Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995;268(5209):426-9.
  35. Nestorowicz A, Glaser B, Wilson BA, Shyng SL, Nichols CG, Stanley CA, et al. Genetic heterogeneity in familial hyperinsulinism. *Hum Mol Genet* 1998;7(7):1119-28.
  36. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, et al. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Neuron* 1996;16(5):1011-7.
  37. Hansen L, Echwald SM, Hansen T, Urhammer SA, Clausen JO, Pedersen O. Amino acid polymorphisms in the ATP-regulatable inward rectifier Kir6.2 and their relationships to glucose- and tolbutamide-induced insulin secretion, the insulin sensitivity index, and NIDDM. *Diabetes* 1997;46(3):508-12.
  38. t Hart LM, van Haefen TW, Dekker JM, Bot M, Heine RJ, Maassen JA. Variations in insulin secretion in carriers of the E23K variant in the KIR6.2 subunit of the ATP-sensitive K<sup>(+)</sup> channel in the beta-cell. *Diabetes* 2002;51(10):3135-8.
  39. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(2):573-7.
  40. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia* 2008;51(7):1100-10.
  41. Prokopenko I, McCarthy MI, Lindgren CM. Type 2 diabetes: new genes, new understanding. *Trends Genet* 2008;24(12):613-21.
  42. Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, Zhu J, Liu Y, Hu C, et al. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 2012;55(4):981-95.
  43. Daneshpour M, Faam B, Hedayati M, Azizi F. Presence of the X+ allele in apolipoprotein b gene increase the total cholesterol and apolipoprotein b concentration in tehranian people. *Iran J Endocrinol Metab* 2011;12(6):588-93.
  44. Daneshpour MS, Faam B, Mansournia MA, Hedayati M, Halalkhor S, Mesbah-Namin SA, et al. Haplotype analysis of Apo AI-CIII-AIV gene cluster and lipids level: Tehran Lipid and Glucose Study. *Endocrine* 2012;41(1):103-10.
  45. Daneshpour MS, Rebai A, Houshmand M, Alfadhli S, Zeinali S, Hedayati M, et al. 8q24.3 and 11q25 chromosomal loci association with low HDL-C in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011;41(10):1105-12.

## From genome to gene: A review of genes and genetic variations associated with type 2 diabetes

Mahdi Safarpour M.Sc.  
Ahmad Ebrahimi Ph.D.  
Maryam Sadat Daneshpour  
Ph.D.\*

*Cellular and Molecular Research  
Center, Research Institute for  
Endocrine Sciences, Shahid  
Beheshti University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.*

\* Corresponding author: No. 24, Parvaneh St., Yemen St., Chamran Expressway, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-22432500  
E-mail: daneshpour@endocrine.ac.ir

### Abstract

Received: 05 Jan. 2015 Accepted: 26 Aug. 2015 Available online: 13 Nov. 2015

Despite the valuable results achieved in identification of genes and genetic changes associated with type 2 diabetes (T2D), lack of consistency and reproducibility of these results in different populations is one of the challenges lie ahead in introduction of T2D candidate genes. Therefore, the present review article aimed to provide an overview of the most important genes and genetic variations associated with development of T2D based on a systematic search in well-known genetic databases. For this purpose, the National Center for Biotechnology Information, Database of Genotypes and Phenotypes (NCBI dbGaP) and Human Genome Epidemiology Network (HuGENet) database were searched to find the most important genes associated with T2D. In addition, a gray literature search was conducted to collect any available information released by laboratories offering genetic tests such as deCODE genetics and 23andMe. Candidate genes were selected among the results of all databases based on the highest level of similarity. Subsequently, without any time restriction, PubMed, Scopus and Google scholar databases were searched using relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms to access related articles. The relevant articles were screened to make a conclusion about the genes and genetic variations associated with T2D. The results revealed that four selected candidate genes, in order of importance, were TCF7L2, CDKAL1, KCNJ11, and FTO. The most significant single nucleotide polymorphism (SNP) associated with T2D in the TCF7L2 gene was rs7903146; however, the results showed a wide range of variation from slight association in the Amish ( $P=5.0 \times 10^{-2}$ ) to strong association in European descent populations ( $P=2.0 \times 10^{-51}$ ). Then, rs10440833 mapping to the intronic region of the CDKAL1 gene showed significant association with T2D ( $P=2.0 \times 10^{-22}$ ). In the KCNJ11 gene, a missense variation (rs5215) in exon one was found to have the highest association with T2D compared with other SNPs discovered in this gene ( $P=5.0 \times 10^{-11}$ ). Finally, rs8050136 located in the first intron of the FTO gene had the strongest association with T2D ( $P=2.0 \times 10^{-17}$ ). On the basis of these results, it can be concluded that the current study can be introduced as a model for achieving well-documented results among spectrum of information available in genetic databases based on a systematic search strategy. The candidate genes and genetic variations presented in this review article might be applied for early diagnosis, prevention, and treatment of T2D.

**Keywords:** Diabetes mellitus, genome-wide association study, single nucleotide polymorphism.