

Original Paper

Association of *TCF7L2* rs7903146 polymorphism with type II diabetes

Rasoul Nasiri Kalmarzi (M.D), Associate Professor, Lung Diseases and Allergy Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. [ORCID 0000-0001-6351-2909](#)

Hossein Mohammadzadea, M.Sc in Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. [ORCID 0000-0002-3612-5919](#)

***Fatemeh Keshavarzi (Ph.D)**, Corresponding Author, Associate Professor, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. E-mail: f.keshavarzi@iausdj.ac.ir & gol.keshavarzi@gmail.com [ORCID 0000-0002-1131-107X](#)

Abstract

Background and Objective: Type II diabetes is a major global health problem that can lead to disability and early death. This study was performed to evaluate the association of *TCF7L2* (rs7903146) polymorphism with type II diabetes.

Methods: This case - control study was done on 100 patients with type II diabetes and 100 healthy subjects. Following DNA extraction, *TCF7L2* (rs7903146) genotype was determined and compared between two groups by Tetra-Arms PCR method.

Results: The frequency of CT genotype was 25% and 56% in healthy subjects and patients, respectively ($P < 0.05$). The frequency of TT genotype was 2% and 6% in control and patient groups, respectively. In the co-dominant model, rs7903146 was dependent on type II diabetes.

Conclusion: Human heterozygote for *TCF7L2* (rs7903146), which contains T alleles, are high risk for developing diabetes mellitus.

Keywords: Polymorphism, Diabetes Mellitus Type 2, *TCF7L2*

Received 30 Nov 2019

Revised 16 May 2020

Accepted 17 May 2020

Cite this article as: Nasiri Kalmarzi R, Mohammadzadea H, Keshavarzi F. [Association of *TCF7L2* rs7903146 polymorphism with type II diabetes]. J Gorgan Univ Med Sci. 2021 Spring; 23(1): 90-95. [Article in Persian]

همراهی پلی مورفیسم rs7903146 ژن TCF7L2 با دیابت تیپ II

دکتر رسول نصیری کالمزری، دانشیار آلرژی و ایمونولوژی اطفال، مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

ORCID 0000-0001-6351-2909

ORCID 0000-0002-3612-5919

حسین محمدزاده، کارشناس ارشد رشته زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

ORCID 0000-0002-1131-107X

* دکتر فاطمه کشاورزی، دانشیار ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: دیابت تیپ II در کشورهای پیشرفته و در حال رشد یک معضل بزرگ بهداشتی در حال گسترش است که منجر به ناتوانی و مرگ زودرس می‌گردد. این مطالعه به منظور ارزیابی همراهی پلی مورفیسم rs7903146 ژن TCF7L2 با دیابت تیپ II انجام شد. **روش بررسی:** این مطالعه مورد - شاهده روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II (گروه مورد) و ۱۰۰ فرد سالم (گروه شاهد) انجام شد. **بعد از استخراج DNA، ژنوتیپ TCF7L2 rs7903146 با روش Tetra- Arms PCR در افراد تعیین و مقایسه گردید.** **یافته‌ها:** فراوانی ژنوتیپ CT در گروه شاهد ۲۵ درصد و در گروه مورد ۵۶ درصد تعیین شد ($P < 0.05$). فراوانی ژنوتیپ TT در گروه شاهد ۲ درصد و در گروه مورد ۶ درصد تعیین شد. در مدل هم‌غالب، rs7903146 وابسته به دیابت تیپ II بود. **نتیجه‌گیری:** افراد هتروزیگوت برای لوکوس (rs7903146) TCF7L2 که دارای الیل T هستند، در معرض خطر پذیری بیشتری در ابتلا به دیابت تیپ II قرار دارند.

کلید واژه‌ها: پلی مورفیسم، دیابت تیپ II، TCF7L2

* نویسنده مسؤول: دکتر فاطمه کشاورزی، پست الکترونیکی gol.keshavarzi@gmail.com و f.keshavarzi@iausdj.ac.ir

نشانی: سنندج، خیابان پاسداران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، تلفن ۰۸۷-۳۳۲۸۷۶۵۲

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۹/۹، اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۲/۲۷، پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۲/۲۸

مقدمه

دیابت تیپ II نوعی اختلال در سوخت و ساز بدن است که با بالا بودن گلوکز خون در شرایط مقاومت در مقابل انسولین و کمبود نسبی انسولین شناسایی می‌شود. این مسأله در تقابل با دیابت تیپ I است که در آن لوزالمعده به دلیل تخریب سلول‌های جزیره‌ای، با کمبود مطلق انسولین مواجه است (۱). آمار ابتلا به دیابت ملیتوس در سال ۲۰۱۱، ۳۶۶ میلیون نفر در کل جهان بوده و پیش‌بینی می‌شود که این آمار تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۲). دیابت تیپ II معمولاً بیماری مزمنی است که امید به زندگی در مبتلایان به آن به‌خاطر بروز برخی مشکلات پایین می‌آید. این مسأله تا حدودی به دلیل بروز برخی از عوارض (نظیر دو تا چهار برابر شدن خطر بیماری قلبی مانند ایسکمی قلب و سکته، افزایش ۲۰ برابری قطع عضو اندام‌های تحتانی و افزایش میزان بستری شدن در بیمارستان) است که این بیماری به همراه دارد (۱ و ۲). این بیماری همچنین از طریق فرآیندهای بیماری‌های از قبیل بیماری آلزایمر و زوال مربوط به عروق مغز و افزایش خطر نقص عملکرد ذهنی و زوال مغز را بالا می‌برد. سایر عوارض، اختلالات جنسی و عفونت‌های مکرر است (۱).

بیشتر افراد مبتلا به دیابت دارای ژن‌هایی هستند که هر کدام از

آنها می‌توانند در افزایش احتمال ابتلا به دیابت تیپ II نقش مشارکتی اندکی داشته باشند. ژن‌های مشارکت کننده در ابتلای فرد به دیابت تیپ II، همگی با هم تنها ۱۰ درصد از کل مؤلفه ارثی این بیماری را تشکیل می‌دهند (۳). بنابر آنچه بیان شد بدون در نظر گرفتن بازه زمانی معینی از دو کمپانی مطرح در زمینه تست‌های ژنتیکی (23 and Me و Decode) به منظور دست‌یابی به مهم‌ترین ژن‌های مرتبط با دیابت تیپ II و تغییرات ژنتیکی گزارش شده وابسته به هریک از آنها استفاده شد و بر مبنای نتایج به دست آمده چهار ژن TCF7L2، KCNJ11، CDKAL1 و FTO از جمله ژن‌های کاندید در ابتلا به دیابت تیپ II هستند (۹-۴).

ژن TCF7L2 (Transcription Factor 7- Like) در ابتدا با استفاده از یک بررسی با کمک مارکرهای میکروساتلیت بر روی قسمت‌های وسیعی از کروموزوم شماره ۱۰ شناسایی شد (۹). مطالعات انجام شده توسط مایکل استرن در دانشگاه بهداشت تگزاس در سن آنتونیو برای اولین بار ارتباط قوی بین دیابت تیپ II را با ناحیه‌ای از کروموزوم ۱۰ در آمریکایی‌های مکزیک نشان داد (۱۰). ژن TCF7L2 دارای 215,836 جفت نوکلئوتید و ۱۹ اگزون بوده و بر روی 10q25.3 واقع شده است (۱۱). TCF7L2 نقش کلیدی در تنظیم رونویسی ژن GCG دارد که پروتئین رمزگذاری

جدول ۱: پرایمرهای پلی مورفیسم *TCF7L2* (rs7903146) برای انجام Tetra-ARMS PCR

Gene	SNP	Primers	allele	TM	Product size(bp)
<i>TCF7L2</i>	rs 7903146	<i>fwd-inner</i> (C):5'CAATTAGAGAGCTAAGCACTTTTATAGAGAC3'	C	60	214
		<i>rev-outer</i> ;5'TTATAGCGAAGAGATGAAATGTAGCAGT3'		61	446
		<i>rev-inner</i> (T):5'TGCCCTATACGGCAATTAATTATAGAA3'	T	61	290
		<i>fwd-outer</i> : 5'GACTAAAACCTTTCCAATTTTTTCACAT3'		63	446

از میان مراجعین و همراهان بیماران و سایر افراد به عنوان نمونه کنترل و با همسان سازی سن و جنس انتخاب شدند. سن افراد مورد مطالعه بالای ۴۰ سال بود.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به دیابت تیپ II و تحت درمان بودن با داروی خوراکی و معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل وجود بیماری‌های سیستمیک دیگر و نیز مشکلات قلبی - عروقی بودند.

بعد از انتخاب گروه مورد و شاهد، در ابتدا اطلاعاتی به صورت کتبی و شفاهی در مورد طرح برای آگاه‌سازی شرکت کنندگان به آنها منتقل شد. شرکت کنندگان در مطالعه بعد از اخذ رضایت کتبی و به صورت محرمانه ماندن اطلاعات آنها، در تحقیق شرکت داده شدند. از گروه بیماران و افراد سالم در فاصله زمانی آبان ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۷ خونگیری به عمل آمد.

DNA با استفاده از کیت شرکت سینا کلون (DN8115C DNPTM Kit, catalog n.) و بر اساس دستورالعمل مربوطه استخراج شد. کمیت و کیفیت DNA با استفاده از جذب نوری نمونه در نانو دارپ و کیفیت باند بر روی ژل آگاروز یک درصد بررسی شد.

توالی *TCF7L2* (rs7903146) با مراجعه به سایت بین المللی NCBI به دست آمد و سپس با استفاده از نرم افزار آنالیز Primer 3 برای SNP مورد نظر ۴ پرایمر (دو پرایمر داخلی و دو پرایمر خارجی) طراحی و بلاست شد. بعد از طراحی برای سنتز به شرکت سیناژن سفارش داده شد (جدول یک). روش مولکولی به کار رفته تکنیک Tetra-ARMS PCR برای شناسایی جایگاه های پلی مورفیک بود. اساس این تکنیک طراحی چهار پرایمر برای هر جایگاه است که هر ۴ پرایمر به طور همزمان برای هر نمونه در یک میکروتیوپ ریخته شد و با افزودن مواد مورد نیاز آب دوبار تقطیر شد. پرایمرها (یک جفت پرایمر خارجی عمومی و یک جفت پرایمر داخلی اختصاصی ال)، DNA الگو و آنزیم پلی مراز، بافر و *Mgcl2*، عمل PCR انجام شد و محصول PCR بر روی ژل آگارز یک درصد بررسی شد (شکل یک). تشخیص پلی مورفیسم محصولات tetra- Arms PCR با الکتروفورز ژل آگارز با رنگ آمیزی اتیدیم برمید و ترانسیلومیناتور UV انجام شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 تجزیه و تحلیل

شده توسط آن به نام گلو کائون یکی از مهم ترین هورمون های پانکراس به شمار می رود (۱۲). گلو کائون با تسهیل فرایند گلیکوژنولیز و گلیکوژنز نقشی مهمی در تنظیم سطح گلوکز خون ایفا می کند (۱۳). پژوهش های انجام شده بر روی *TCF7L2* نشان داده تغییر در بیان این ژن موجب کاهش ترشح انسولین و در نهایت سبب افزایش خطر ابتلا به دیابت می شود (۹). از اینرو *TCF7L2* به عنوان یک ژن کاندید که تغییر در آن می تواند خطر ابتلا به بیماری دیابت تیپ II را افزایش دهد؛ معرفی شده است (۹). طبق بررسی های انجام شده *TCF7L2* خطر پیشرفت دیابت را تا ۱/۵ برابر افزایش می دهد و بزرگ ترین خطر ژنتیکی شایع است (۱۶-۱۴). در این ژن پلی مورفیسم های 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 سلول های بتا پانکراس به اثبات رسیده است (۱۶-۱۱). از میان این پلی مورفیسم ها، چهار مورد که از اهمیت بیشتری برخوردار بوده و در پژوهش های زیادی مورد بررسی قرار گرفته اند؛ شامل تغییر نوکلئوتید C به T در باز شماره ۱۱۴۷۴۸۳۹۹ بر روی اینترون شماره ۳ (rs7903146)، تغییر نوکلئوتید T به C در باز شماره ۱۱۴۷۴۴۰۷۸ بر روی اینترون شماره ۳ (rs7901695)، تغییر نوکلئوتید G به T در باز 114,798,892 بر روی اینترون شماره ۴ (rs12255372) و تغییر نوکلئوتید G به C در باز ۱۱۴۷۸۵۰۷۸ بر روی اینترون چهار (rs11196205) را می توان نام برد (۲۳-۱۷). *TCF7L2* در ابتدا در سلول های بتا پانکراس عمل نمی کند؛ بلکه اغلب در مغز، کبد، روده و سلول های چربی بیان می شود (۱۲ و ۱۳).

این مطالعه به منظور ارزیابی همراهی پلی مورفیسم rs7903146 ژن *TCF7L2* با دیابت تیپ II انجام شد

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II (گروه مورد) و ۱۰۰ فرد سالم (گروه شاهد) انجام شد. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کردستان (IR.MUK.REC.1396.319) قرار گرفت. بیماران از میان افراد دیابتی مراجعه کننده به مراکز درمانی و بیمارستانی شهرهای مختلف استان کردستان، بدون محدودیت جنس و قومیت انتخاب شدند. به همان تعداد بیماران، افراد سالم نیز

جدول ۲. نتایج آنالیز رگرسیون هر ۳ ژنوتیپ با توجه به نتایج آزمایشات مولکولی و آنالیز آماری

p-value	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	Odds Ratio	گروه شاهد (N=۱۰۰) تعداد (درصد)	گروه مورد (N=۱۰۰) تعداد (درصد)		
Reference		۱	۷۳ (۷۳)	۲۸ (۲۸)	CC	پلی مورفیسم TCF7L2 rs7903146
<۰/۰۰۱	۰/۱۴۴-۰/۴۷۸	۰/۲۶۲	۲۵ (۲۵)	۵۶ (۵۶)	CT	
۰/۱۶۹	۰/۰۶۳-۱/۶۲۴	۰/۳۲۰	۲ (۲)	۶ (۶)	TT	
Reference		۱	۱۷۱ (۸۵/۵)	۱۳۲ (۶۶)	C	اللها
۰/۰۰۰۱	۱/۹۸-۶/۴۲	۲/۸۹	۲۹ (۱۴/۵)	۶۸ (۳۴)	T	
Reference		۱	۷۳ (۹۷/۳)	۳۸ (۸۶)	CC vs. CT + TT	
<۰/۰۰۱	۱/۴۳-۳/۲۱	۱/۳۰۴	۲ (۲/۲۶)	۶ (۱۴)	CC + CT vs. TT	

پلی مورفیسم محصولات tetra- Arms PCR با الکتروفورز ژل آگارز در شکل یک آمده است. اندازه محصول مورد انتظار عبارت از هموزیگوت CC معمولی، ۲۱۴ جفت باز، homozygote جهش TT، ۴۴۶ جفت باز، هتروزیگوت CT، ۲۹۰ جفت باز، مارکر وزن مولکولی، ۱۰۰ جفت باز بودند و قطعات کوچکتر از ۱۰۰ جفت باز قابل مشاهده نبودند.

بحث

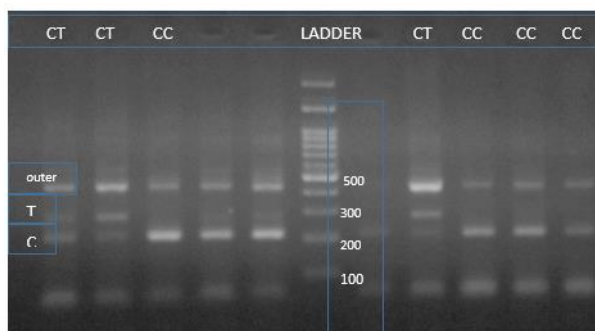
با توجه به نتایج مطالعه حاضر، فراوانی ژنوتیپ CT و TT در افراد سالم به ترتیب ۲۵ درصد و ۲ درصد و در افراد بیمار به ترتیب ۵۶ درصد و ۶ درصد تعیین شد. همچنین در افرادی با ژنوتیپ CT تفاوت آماری معنی داری بین گروه مورد و شاهد مشاهده شد. مطالعات مشابهی در مناطق دیگر کشور انجام شده که نتایج ما با آنها هماهنگی دارد. از جمله در مطالعه شکرزاده و همکاران در مورد این پلی مورفیسم در غرب مازندران، فراوانی ژنوتیپ CC، CT و TT در مورد ژن TCF7L2 در گروه بیمار به ترتیب ۳۸ درصد، ۱۵ درصد و ۴۷ درصد بود. در حالی که در گروه سالم ۵۱ درصد، ۱۹ درصد و ۳۰ درصد تعیین شد. فراوانی الل C و T در گروه بیمار به ترتیب ۴۵/۵ درصد و ۵۴/۵ درصد و در افراد سالم به ترتیب ۶۰/۵ درصد و ۳۹/۵ درصد بود و در نتیجه بین پلی مورفیسم این ژن با بیماری دیابت ۲ ارتباط گزارش شده است (۲۴). در مطالعه شکوهی و همکاران که روی جمعیت کردنشین ایرانی انجام شد؛ ارتباط پلی مورفیسم های rs7903146، rs12255372 و rs290487 در ژن TCF7L2 در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد آلل T در ۳ پلی مورفیسم بیان شده با استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ همبستگی دارد (۲۵).

دیابت تیپ II با ترشح انسولین ناکافی برای سطح غالب فعالیت انسولین مشخص می شود و به وسیله یک تعامل پیچیده بین ژن ها و محیط ایجاد می گردد (۲). رمزگشایی گروهی از دانشمندان ژنتیک در ایسلند نشان داد که در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۰ در منطقه TCF7L2 در اینترون ۳ و در نقطه DG10S478 بین SNP های ۷۹۰۳۱۴۶ و ۱۲۲۵۵۳۷۲ با دیابت تیپ II ارتباط وجود دارد (۹).

شدند. به منظور بررسی تعادل هاردی-واینبرگ، فراوانی ژنوتیپ های در گروه های مورد مطالعه وارد نرم افزار آنالیز موجود در لینک <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg> شدند و عدد Chi-squared برای تعادل هاردی واینبرگ محاسبه گردید. فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده دو گروه مورد و شاهد با آزمون رگرسیون لجستیک دو وجهی در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ مقایسه گردید.

یافته ها

در گروه شاهد ۷۳ نفر دارای ژنوتیپ CC، ۲۵ نفر دارای ژنوتیپ CT و ۲ نفر دارای ژنوتیپ TT بودند. در گروه مورد ۳۸ نفر دارای ژنوتیپ CC، ۵۶ نفر دارای ژنوتیپ CT و ۶ نفر دارای ژنوتیپ TT بودند (جدول ۲). لذا ژنوتیپ های CC ($P < 0/001$) و CT ($P < 0/05$) دارای OR بزرگتر از یک بودند؛ لذا بین این ژنوتیپ ها و دیابت تیپ II ارتباط آماری معنی داری وجود داشت و این ژنوتیپ یک عامل خطر ابتلا به دیابت تیپ II بود. در ژنوتیپ TT ($P = 0/178$) رابطه آماری معنی دار یافت نشد. توزیع T آلل rs7903146 به طور معنی داری ($P < 0/001$) در افراد بیمار نسبت به گروه شاهد (۳۴ درصد در مقابل ۱۴/۵ درصد) بیشتر بود. در مدل هم غالب، rs7903146 وابسته به دیابت تیپ II بود. تعادل هاردی - واینبرگ، ۲/۰۹۶۳ (بالتر از ۰/۰۵) به دست آمد که معنی دار نبود و جمعیت در تعادل هاردی واینبرگ بود.



شکل ۱: تشخیص پلی مورفیسم محصولات tetra- Arms PCR با الکتروفورز ژل آگارز و رنگ آمیزی اتیدیم برمید و ترانسیلومیناتور UV

طبق این بررسی خطر آلل T با یک نسبت عجیب و غریب $OR=1/46$ است (۲۰). نتایج قابل تکرار در میان مطالعات نشان‌دهنده سهم جهانی این ژن در T2DM است. لذا خطر ابتلا به دیابت در جمعیت‌ها به دلیل شیوع آلل T در گروه قومی خاص وجود دارد. اگر چه بسیاری از ژن‌ها با دیابت تیپ II مرتبط هستند؛ اما آلل T $rs7903146$ بیشترین تاثیر را بر روی بیماری دارد (۲۱). آلل T وابسته به دیابت موجب افزایش غلظت گلوکز پس از قاعدگی می‌شود و غلظت‌های محیطی انسولین را در پاسخ به چالش خوراکی کاهش می‌دهد. بر اساس این مشاهدات، $TCF7L2$ عملکرد سلول بتا را مختل می‌کند (۲۲).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم بودن حجم نمونه اشاره نمود. در اکثر مطالعاتی که ذکر شده حجم نمونه مورد بررسی بیشتر از صدها نفر بوده است. با توجه به محدودیت منابع مالی و حمایتی این بررسی در این سطح انجام شد و نیاز است برای رسیدن به یک نتیجه‌گیری منطقی و صحیح، مطالعات آتی با حجم نمونه بیشتر انجام گردد.

برآورد میزان تاثیر جهش‌های مستعد کننده به دیابت و نوع ژن‌ها و میزان ارثی بودن آن در انتخاب راه‌های پیشگیری و درمانی برای مقابله با این بیماری لازم و ضروری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که افراد هتروزیگوت برای لوکوس $TCF7L2$ ($rs7903146$) که دارای آلل T هستند؛ در معرض خطر پذیری بیشتری در ابتلا به دیابت تیپ II قرار دارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی (شماره ۱۴/۷۷۲۷۶) مصوب مرکز تحقیقات بیماری‌های ریه و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی کردستان و نیز بخشی از پایان‌نامه (شماره ایران داگ ۶۵۳۳۶۳۴) آقای حسین محمدزاده برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته علوم سلولی و مولکولی از دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج بود. بدین وسیله نویسندگان از همه افرادی که در این مطالعه شرکت نمودند؛ صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

References

- Lin Y, Sun Z. Current views on type 2 diabetes. J Endocrinol. 2010 Jan; 204(1): 1-11. DOI: 10.1677/JOE-09-0260
- Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus a review of current trends. Oman Med J. 2012 Jul; 27(4): 269-73. DOI: 10.5001/omj.2012.68
- Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. Eur J Clin Invest. 2011; 41(6): 679-92. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x
- Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, Raimondo A, Mägi R, Reschen ME, et al. Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. Nat Genet. 2015 Dec; 47(12): 1415-25. DOI: 10.1038/ng.3437
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B,

Grant ثابت کرد که یک ارتباط ژنتیکی قوی بین دیابت تیپ II و ژن $TCF7L2$ وجود دارد و سپس جستجو برای نقش ژن $TCF7L2$ در مسیر سیگنال wnt انجام شد (۱۷). سیگنال‌های Wnt نقش اساسی در سلول‌های جنینی، پایه و توموری دارند. این سیگنال‌ها در انسان دارای ۱۹ ایزوفرم مختلف هستند (۱۹). سیگنال Wnt اصلی - β catenin/TEF/LEF است و فعالیت آن زمانی است که پروتئین Wnt با پروتئین G باند می‌شود (۱۹). به دلیل این که $TCF7L2$ در تنظیم ژن پروگلوکاگن و تولید GLP-1 در سیستم اندوکرین نقش دارد؛ احتمالاً $TCF7L2$ به خاطر تولید GLP-1 در افزایش خطر دیابت تیپ II نقش داشته و ممکن است به طور مستقیم بر عملکرد سلول‌های پانکراس اثرگذارد (۱۸). سیگنال‌های wnt مسیرهایی هستند که ویژگی آنها از طریق مطالعه بر روی سرطان کولون و جنین کشف شد و واکنش‌های مهم فیزیولوژی را در سلول و ارگان‌های مختلف اجرا می‌کنند. آنها نقش کلیدی در هموستازی بافت‌های بالغ و شرایط پاتولوژیک نامنظم دارند. این سیگنال‌ها در قسمت خلفی مهره‌داران نیز نقش دارند (۱۹).

خانواده TCF شامل $TCF4$ ، $TCF3$ ، $LEF-1$ ، $TCFF-1$ و $TCF7L2$ است که $TCF7L1$ و $TCF7L2$ را به ترتیب به نام‌های $TCF4$ و $TCF3$ می‌نامند که مطالعات نقش $TCF7L2$ را در تنظیم ترشح انسولین از سلول‌های پانکراس نشان داده است (۲۰-۱۳).

نقش پلی‌مورفیسم $TCF7L2$ در دیگر بیماری‌های متابولیکی بررسی شده است. گزارشی از چاقی در ژنوتیپ DG10S478 و $rs12255372$ و پیش‌بینی خطر ابتلا به دیابت تیپ II در جمعیتی از بیماران فرانسوی انجام شده است (۱۲). در تعدادی از بررسی‌ها خطر آلل T معمولاً در اروپا و آفریقا بیشتر است که در ارتباط با آسیب در ترشح انسولین است. آلل T $rs7903146$ در ژن $TCF7L2$ به شدت با خطر افزایش T2DM ارتباط دارد و این اثر افزودنی است (۶). تقریباً ۱۰ درصد جمعیت دارای دو نسخه از آلل خطرزا T هستند و این افراد دو برابر احتمال توسعه T2DM را در مقایسه با افراد بدون آلل خطرناک دارند (۹). یک تجزیه و تحلیل از ۲۷ مطالعه مختلف، ارتباط $TCF7L2$ $rs7903146$ با T2DM نشان داد.

- Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Nov; 359(21): 2220-32. DOI: 10.1056/NEJMoa0801869
- Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. Curr Diab Rep. 2016 Jan; 16(1): 7. DOI: 10.1007/s11892-015-0699-x
- Ayub Q, Moutsianas L, Chen Y, Panoutsopoulou K, Colonna V, Papanicolaou L, et al. Revisiting the Thrifty Gene Hypothesis via 65 Loci Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes. Am J Hum Genet. 2014 Feb; 94(2): 176-85. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.12.010
- Rother KI. Diabetes treatment-bridging the divide. N Engl J Med. 2007 Apr 12; 356(15): 1499-501. DOI:

- 10.1056/NEJMp078030
9. Grant SFA, 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 Mar; 38(3): 320-23. DOI: 10.1038/ng1732
 10. Hanley AJG, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB, Wagenknecht LE, Stern MP, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes.* 2003 Feb; 52(2): 463-69. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.463
 11. Nordman S, Ostenson CG, Efendic S, Gu HF. Loci of TCF7L2, HHEX and IDE on chromosome 10q and the susceptibility of their genetic polymorphisms to type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009 Apr; 117(4): 186-90. DOI: 10.1055/s-0028-1100419
 12. Pang DX, Smith AJP, Humphries SE. Functional analysis of TCF7L2 genetic variants associated with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Jun; 23(6): 550-56. DOI: 10.1016/j.numecd.2011.12.012
 13. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp MH. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Dec; 6(12): 689-97. DOI: 10.1038/nrendo.2010.187
 14. Zeggini E, McCarthy MI. TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia.* 2007 Jan; 50(1): 1-4. DOI: 10.1007/s00125-006-0507-x
 15. Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mohankrishna P, Hattersley AT, et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia.* 2007; 50: 63-67. DOI: 10.1007/s00125-006-0502-2
 16. Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H, Maeda S. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia.* 2007 May; 50(5): 980-84. DOI: 10.1007/s00125-007-0618-z
 17. Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Molecular Endocrinology* 2008; 22(11): 2383-92. DOI:10.1210/me.2008-0135
 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. *Hum Reprod Update.* 2013 Jul-Aug; 19(4): 376-90. DOI: 10.1093/humupd/dmt013
 19. Florez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10(4): 391-96. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be
 20. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Kremler F, Weitgasser R, et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med (Berl).* 2007 Jul; 85(7): 777-82. DOI: 10.1007/s00109-007-0203-4
 21. Lin PC, Lin WT, Yeh YH, Wung SF. Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) rs7903146 Polymorphism as a Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Apr; 11(4): e0153044. DOI: 10.1371/journal.pone.0153044
 22. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med.* 2017 Jul; 34(7): 887-901. DOI: 10.1111/dme.13324
 23. Yermakov LM, Drouet DE, Griggs RB, Elased KM, Susuki K. Type 2 Diabetes Leads to Axon Initial Segment Shortening in db/db Mice. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 146. DOI: 10.3389/fncel.2018.00146
 24. Shekarzadeh M, Mohammad poor A, Abasi Roshan M, Rajabi Sahneh Saraie M, Daryaie M. [Investigating the distribution of TCF7L2 (rs7903146) gene polymorphism in type 2 diabetic patients in West of Iran Mazandaran]. *J Ilam Univ Med Sci.* 2019; 26(6): 156-63. DOI: 10.29252/sjimu.26.6.156 [Article in Persian]
 25. Shokouhi S, Delpisheh A, Haghani K, Mahdizadeh M, Bakhtiyari S. Association of rs7903146, rs12255372, and rs290487 polymorphisms in TCF7L2 gene with type 2 diabetes in an Iranian Kurdish ethnic group. *Clin Lab.* 2014; 60(8): 1269-76. DOI: 10.7754/clin.lab.2013.130809