



Research Article

Association of Interleukin-1 Antagonist Receptor Gene Polymorphism (rs2236663) and Type 2 Diabetes in Gonabad city

Amir Najafi¹ , Mohammad Amin Momeni-Moghaddam² , Davoud Salarbashi² ,
Narges Amini Beidokhti³ , Marziye Rahmani¹ , Milad Khorasani^{4,*}

¹ Medical student, Student Research Committee, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

² Department of Nutrition and Biochemistry, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

³ Medical Laboratory Student, Student Research Committee, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran

⁴ Healthy Ageing Research Centre, Department of Biochemistry and Nutrition, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

* **Corresponding author:** Milad Khorasani, Healthy Ageing Research Centre, Department of Biochemistry and Nutrition, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran. Email: khorasanim1@nums.ac.ir

DOI: [10.61186/jams.27.3.131](https://doi.org/10.61186/jams.27.3.131)

How to Cite this Article:

Najafi A, Momeni-Moghaddam MA, Salarbashi D, Amini Beidokhti N, Rahmani M, Khorasani M. Association of Interleukin-1 Antagonist Receptor Gene Polymorphism(rs2236663) and Type 2 Diabetes in Gonabad city. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;27(3): 131-6. DOI: [10.61186/jams.27.3.131](https://doi.org/10.61186/jams.27.3.131)

Received: 20.04.2024

Accepted: 15.07.2024

Keywords:

Gene polymorphism;
Interleukin 1 receptor antagonist;
Type 2 diabetes

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is a non-communicable disease that imposes a significant financial burden on the healthcare system each year. Numerous studies have demonstrated the involvement of inflammatory factors in the initiation and progression of this condition. The primary goal of this study is to compare the polymorphism of the interleukin 1 receptor antagonist gene among individuals with type 2 diabetes and those in the control group.

Methods: Following approval from the Ethics Committee of Gonabad University of Medical Sciences, blood samples were collected from 100 participants at Bohlool Hospital in Gonabad. These individuals were categorized into two groups: cases (individuals with type 2 diabetes) and controls (healthy individuals). DNA extraction was carried out using the salting out method. To examine the polymorphism, the specific segment was initially amplified through PCR with designated primers and then identified via gel electrophoresis. The data were analyzed using SPSS version 22 software and subjected to the Chi-square test at a significance level below 5%.

Results: Findings from the polymorphism analysis revealed a notable contrast in the genotype 2/1 ($P = 0.001$) and 2/2 ($P = 0.004$) within the case group when compared to the healthy participants. Specifically, individuals with genotype 2/1 exhibited a heightened risk of developing type 2 diabetes by up to 15 times.

Conclusions: Within the examined population, the polymorphism of the interleukin 1 receptor antagonist gene substantially influenced the predisposition to type 2 diabetes, amplifying the likelihood of developing this ailment. Individuals harboring allele 2 are at an increased susceptibility to type 2 diabetes.

ارتباط پلی مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینتر لوکین-۱ (rs2234663) و ابتلا به دیابت نوع ۲ در شهرستان گناباد

امیر نجفی^۱ ID، محمد امین مومنی مقدم^۲ ID، داوود سالار باشی^۳ ID، نرگس امینی بیدختی^۳ ID، مرضیه رحمانی^۱ ID، میلاد خراسانی^۴ ID*

^۱ دانشجوی رشته پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

^۲ گروه بیوشیمی، تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

^۳ دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران

^۴ مرکز تحقیقات سلامت سالمندی، گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

* نویسنده مسئول: میلاد خراسانی، مرکز تحقیقات سلامت سالمندی، گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.

ایمیل: khorasanim1@nums.ac.ir

DOI: 10.61186/jams.27.3.131

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۴/۲۵
مقدمه: دیابت نوع ۲، یکی از بیماری‌های غیرواگیر است که سالانه بار مالی بسیاری را بر سیستم بهداشت درمان تحمیل می‌کند. مطالعات متعددی، نقش عوامل التهابی را در ایجاد و پیشرفت این بیماری نشان داده است. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه پلی مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ در مبتلایان به دیابت نوع ۲ و گروه شاهد بود.	واژگان کلیدی: پلی مورفیسم ژنی؛ آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱؛ دیابت نوع ۲
روش کار: بعد از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گناباد، از ۱۰۰ نفر از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان علامه بهلول گنابادی که در دو گروه مورد (مبتلا به دیابت نوع دو) و شاهد (سالم) تقسیم شدند، نمونه خون کامل دریافت گردید. استخراج DNA با استفاده از روش Salting out انجام شد. جهت بررسی پلی مورفیسم، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی قطعه مورد نظر ابتدا به روش PCR تکثیر شده و در نهایت با استفاده از الکتروفورز آل‌ها شناسایی گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون Chi-Square در سطح معنی‌داری کمتر از ۵ درصد مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.	تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.
یافته‌ها: نتایج بررسی پلی مورفیسم نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار گروه مورد در ژنوتایپ ۱/۲ ($P = ۰/۰۰۱$) و ۲/۲ ($P = ۰/۰۰۴$) با افراد سالم بود. به طوری که ژنوتایپ ۱/۲ باعث افزایش احتمال ابتلا به دیابت نوع دو تا ۱۵ برابر می‌شد.	
نتیجه‌گیری: در جامعه مورد مطالعه، پلی مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ به صورت معنی‌داری در ابتلا به دیابت نوع دو نقش داشته و خطر ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد به نحوی که افراد دارای آلل ۲ احتمال ابتلا به دیابت نوع دو بیشتری دارند.	
ارجاع: نجفی امیر، مومنی مقدم محمد امین، سالار باشی داوود، امینی بیدختی نرگس، رحمانی مرضیه، خراسانی میلاد. ارتباط پلی مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینتر لوکین-۱ (rs2234663) و ابتلا به دیابت نوع ۲ در شهرستان گناباد. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۲۷ (۳): ۱۳۶-۱۳۱. ۱۴۰۳.	

مقدمه

اساس پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت، در صورت ادامه روند کنونی، در سال ۲۰۲۵ میلادی ۵/۲ میلیون نفر در ایران مبتلا به دیابت خواهند بود (۴). مطالعات متعددی نشان داده است که التهاب با کاهش حساسیت به انسولین همراه است (۵، ۶). ایجاد مقاومت به انسولین با در دسترس قرار دادن سوپراسترا برای سیستم ایمنی به افزایش التهاب نیز کمک می‌کند. تداوم مقاومت به انسولین می‌تواند منجر به دیابت نوع دو شود (۷). همچنین چاقی، که به شدت با شیوع و بروز نوع دو دیابت مرتبط است، باعث ایجاد التهاب درجه پایین (مزمن) و مقاومت به انسولین می‌شود.

دیابت ملیتوس (Diabetes mellitus) DM. احتمالاً یکی از قدیمی‌ترین بیماری‌های شناخته شده بشر تاکنون می‌باشد. رد پای این بیماری در نسخه‌های خطی مصر باستان در حدود ۳۰۰۰ سال پیش گزارش شد (۱). بر اساس برآوردهای انجام شده توسط مطالعه بار جهانی بیماری‌ها، دیابت با نزدیک به ۴۶۰ میلیون نفر مبتلا، هشتمین علت مرگ و ناتوانی در جهان است (۲، ۳). در ایران شواهد مختلف نشان‌دهنده شیوع پیشرونده قابل توجه دیابت در محدوده سنی ۲۵ تا ۶۴ سال است. بر

شدند. پس از تأیید مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گناباد و دریافت کد اخلاق (IR.GMU.REC.1400.041) از تمامی افراد مورد مطالعه بعد از گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه، ۲ سی‌سی خون حاوی EDTA گرفته شد و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- نگهداری گردید.

مشخص کردن پلی‌مورفیسم ژن: استخراج DNA از خون تام و به روش Salting out صورت گرفت. که به طور مختصر در این روش ۵۰۰ میکرولیتر خون تام حاوی EDTA استفاده شد و روش زیر برای استخراج DNA استفاده گردید: ۱/۵ میلی‌لیتر بافر لیز R.B.Cs (۱۵۵ میلی‌مول کلرید آمونیوم، ۱۰ میلی‌مول کربنات هیدروژن پتاسیم، ۱ میلی‌مول EDTA، تنظیم pH بر روی ۷/۶) به نمونه‌های خون اضافه شد. لوله‌ها به مدت ۲ دقیقه انکوبه شدند. سپس در ۶۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و مایع رویی دور ریخته شد. به گلبول‌های سفید باقیمانده، ۱ میلی‌لیتر از بافر ۲ (۲۰ میلی‌مول Tris-Hcl، ۴ میلی‌مول Na₂EDTA، ۱۰۰ میلی‌مول NaCl، تنظیم pH به ۷/۸) به همراه ۱۰۰ میکرولیتر SDS 10 درصد اضافه شد. محلول تا زمانی که رسوب مجدداً معلق شود مخلوط گردید. لوله‌ها به مدت ۲-۳ دقیقه انکوبه و سپس ۱۰۰ میکرولیتر NaCl اشباع به همراه ۴۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن اضافه و به شدت مخلوط شد. سپس با سرعت ۶۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع رویی به لوله تمیز جدیدی حاوی حجم مساوی ایزوپروپانول سرد منتقل شد. لوله‌ها ۵-۶ بار به آرامی معکوس شدند تا رشته‌های DNA شکل گیرد، سپس به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع رویی دور ریخته شد و به منظور شستشو کامل اتانول (۷۰ درصد) اضافه شد، دوباره لوله‌ها با ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. مایع رویی دور ریخته شد و پس از خشک شدن ۱۰۰ میکرولیتر آب مقطر به DNA اضافه گردید. به منظور ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده ۱۰ میکرولیتر از محلول حاوی DNA بروی ژل آگارز ۱ درصد رنگ‌آمیزی شده با Safe stain الکتروفرورز گردید.

به منظور طراحی پرایمر از نرم‌افزار oligo7 استفاده و توسط سایت www.ncbi.nlm.nih.gov ارزیابی کیفی گردید. پس از اطمینان درستی پرایمرهای طراحی شده، برای سنتز به شرکت سیناکلون سفارش داده شد و پس از تحویل ابتدا بر اساس توضیحات شرکت سازنده با اضافه کردن آب مقطر تزریقی از حالت لیوفیلیزه بصورت محلول در آورده شد و به قسمت‌های کوچک‌تر تقسیم و تا زمان استفاده در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

نسبت ترکیبات استفاده شده برای انجام فرایند PCR به شرح زیر می‌باشد: یک میکرولیتر از پرایمر Forward (CTCAGCAACACTCCTAT)، یک میکرولیتر از پرایمر Revers (TTCCACCACATGGAAC)، یک میکرولیتر از DNA استخراج شده و مستر میکس (شرکت Ampliqon، دانمارک) بر اساس غلظت پیشنهادی شرکت سازنده در میکروتیوب مخلوط و در دستگاه ترمال سایکلر Bio Rad قرار گرفت. تنظیم دستگاه ترمال سایکلر برای تکثیر ژن IL-1Ra به شرح زیر می‌باشد:

به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای وارشته شدن

مطالعات نشان داده است که التهاب مزمن که عمدتاً از رژیم غذایی نامتعادل و فقدان تحرک بدنی سرچشمه می‌گیرد، به ایجاد نوع دو دیابت کمک می‌کند (۸). افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی و استرس اکسیداتیو منجر به آسیب سلول‌های بتا پانکراس و القای آپوپتوز آنها در هر دو نوع دیابت یک و دو می‌شود (۹).

اینترلوکین-۱β یک تنظیم‌کننده اصلی التهاب است که نقش آن در دیابت نوع دو در مطالعات مشخص شده است (۱۰). آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ (IL-1Ra) یک آنتاگونیست طبیعی گیرنده IL-1 (IL-1R) است که به طور رقابتی سیگنال IL-1α و IL-1β را مسدود می‌کند (۱۱-۱۳). از سوی دیگر، افزایش IL-1Ra پلاسما در افراد مبتلا به چاقی، اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک گزارش شد (۱۱، ۱۴، ۱۵). مطالعات متعددی بروی نقش آنتاگونیست اینترلوکین-۱ در بیماری دیابت نوع ۲ انجام شده که ارتباط این ژن با بیماری دیابت نوع ۲ مشخص شده است (۱۶، ۱۷).

ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ (IL-1RN) پروتئین IL-1Ra را کد می‌کند. در اینترون ۲ این ژن، پلی‌مورفیسم تکرار پشت سر هم ۸۶ جفت باز (VNTR) منجر به وجود ۵ آلل مختلف با آلل ۱ (۴ تکرار)، آلل ۲ (۲ تکرار)، آلل ۳ (۵ تکرار)، آلل ۴ (۳ تکرار) و آلل ۵ (۶ تکرار) می‌شود. رایج‌ترین نوع پلی‌مورفیسم آلل‌های ۴ تکراری (IL-1RN-1) و ۲ تکراری (IL-1RN-2) هستند، در حالی که سایر شیوع آلل‌های دیگر کمتر از ۵ درصد رخ می‌دهند (۱۸، ۱۹). با توجه به اینکه این پلی‌مورفیسم در ناحیه اینترون قرار دارند توالی اسید آمینه IL1Ra را تغییر نمی‌دهد، اما ممکن است از اهمیت عملکردی برخوردار باشد زیرا این توالی حاوی مکان‌های اتصال احتمالی برای فاکتورهای رونویسی است (۲۰-۲۲). اعمال بیولوژیکی IL1RN و اثرات مولکولی دقیق پلی‌مورفیسم‌های IL1Ra کاملاً مشهود نیست (۱۸). پلی‌مورفیسم عملکردی ممکن است بر سطح تولید IL1Ra تأثیر بگذارد. با توجه به اهمیت نقش آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ در دیابت و نیز نقش پلی‌مورفیسم VNTR آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ در تنظیم فعالیت این ژن و فقدان مطالعات کافی بروی نقش پلی‌مورفیسم این ژن و دیابت نوع ۲، به منظور بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ و ابتلا به دیابت نوع ۲ مطالعه حاضر صورت گرفت.

روش کار

در این مطالعه ۵۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ که به تأیید پزشک متخصص و بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا (۲۳) به شرح زیر از بین مراجعین به بیمارستان علامه بهلول گنابادی شهر گناباد انتخاب گردیدند.

- هموگلوبین قندی HbA1C مساوی یا بیشتر از ۶/۵ -
- گلوکز پلاسما در حالت ناشتا مساوی یا بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.

- گلوکز پلاسما در نمونه تصادفی بالای ۲۰۰ میلی‌گرم به دسی‌لیتر. همچنین ۵۰ فرد سالم که هیچ رابطه خویشاوندی با بیماران دیابتی نوع ۲ ندارند برای مطالعه انتخاب گردیدند. تمامی افرادی که مبتلا به هر یک از بیماری‌های سیستمیک، عفونی، قلبی و کلیوی از مطالعه حذف

اولیه رشته‌های DNA قرار گرفته شد سپس به تعداد ۳۰ چرخه ابتدا ۳۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و سپس ۳۰ ثانیه در دمای ۵۱ درجه به منظور اتصال پرایمرهای اختصاصی به توالی مکمل و بر اساس مسترمیکس استفاده شده مدت ۴۵ ثانیه در دمای ۷۱ درجه سانتی‌گراد به منظور تکثیر توالی مورد نظر قرار گرفت. در انتهای ۳۰ چرخه به منظور اطمینان از تکثیر تمامی رشته‌ها در دمای ۷۱ درجه به مدت ۵ دقیقه قرار گرفتند.

پس از انجام PCR به منظور شناسایی قطعات و ژنوتیپ‌های ژن مورد نظر، محصول PCR با استفاده الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد که با safe stain (سیناکلون) رنگ‌آمیزی شده و جداسازی بر اساس اندازه آنها صورت گرفت. اطلاعات بیماران و نتایج بدست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد شده و برای داده‌های کمی از آزمون آماری T-test و داده‌های کیفی با استفاده از آزمون Chi-Square در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد گروه سالم به ترتیب $65/43 \pm 8/64$ و $58/53 \pm 8/64$ بود که میانگین سنی آنها از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). مقایسه ژنوتیپی پلی مورفیسم IL-1Ra در دو گروه مبتلا به دیابت و افراد شاهد در جدول ۱ ارایه شده است. همانطور که در جدول مشخص است، فراوانی ژنوتیپ ۱/۲ در گروه مبتلا به دیابت بیشتر از گروه شاهد است (فراوانی این ژنوتیپ در گروه دیابتی ۵۲ درصد و در گروه سالم ۸ درصد می‌باشد) که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/001$).

همچنین فراوانی ژنوتیپ ۲/۲ در گروه بیمار ۸ درصد می‌باشد که در جامعه سالم مورد مطالعه این ژنوتیپ مشاهده نگردید ($P < 0/004$). مطالعه حاضر نشان داد که احتمال ابتلا به بیماری دیابت در افرادی که ژنوتیپ ۱/۲ را دارا می‌باشند، حدود ۱۵ برابر بیشتر از افراد فاقد این ژنوتیپ می‌باشد. همچنین با بررسی فراوانی آلل‌ها در هر گروه مشخص گردید فراوانی آلل ۱ در گروه شاهد بیشتر از گروه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد که این فراوانی به ترتیب ۹۶ و ۶۶ درصد می‌باشد. همچنین فراوانی آلل ۲ در گروه بیمار بیشتر از گروه شاهد می‌باشد به ترتیب ۴ و ۳۴ درصد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/001$).

بحث

IL-1-Ra به عنوان یک مهارکننده رقابتی طبیعی برای IL-1B شناخته

می‌شود که توسط سلول‌های متعددی که IL-1B را سنتز می‌کنند، به ویژه جزایر پانکراس، سلول‌های کبدی، سلول‌های چربی، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها تولید می‌شود (۲۴). تحلیل‌های آینده‌نگر نشان داده است که سطوح بالای IL-1Ra پیش‌بینی‌کننده دیابت در افراد میانسال است. اندازه‌گیری‌های مکرر IL-1Ra افزایش سریع غلظت را طی ۶ سال قبل از شروع دیابت نوع ۲ نشان داده است (۲۵). اما مطالعات متعددی بیان کرد که بیان پروتئین IL-1Ra در جزایر پانکراس افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد؛ همچنین افزایش غلظت گلوکز منجر به تولید IL-1β در این سلول‌ها می‌شود، که منجر به اختلال در ترشح انسولین، کاهش تکثیر سلول و از بین رفتن سلول β از طریق آپوپتوز می‌شود (۲۶-۲۸). تعادل بین IL-1Ra و IL-1β می‌تواند باعث بهبود عملکرد سلول β و کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ شود (۲۹، ۳۰). این احتمال وجود دارد که افزایش IL-1Ra یک پدیده جبرانی برای مهار فعالیت التهابی ایجاد شده توسط IL-1 در سال‌های پیش از ایجاد دیابت باشد. به نظر می‌رسد سطح IL-1Ra حساس‌ترین نشانگر پاسخ سیتوکین در حالت پیش‌دیابتی باشد (۳۱).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دو ۴۰ درصد ژنوتایپ ۱/۱، ۵۲ درصد ژنوتایپ ۱/۲ و ۸ درصد ژنوتایپ ۲/۲ را داشتند. این درحالی بود که در افراد سالم، ۹۲ درصد ژنوتایپ ۱/۱ و ۸ درصد ژنوتایپ ۱/۲ مشاهده شد.

نتایج مقایسه ژنوتایپ‌های ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین ۱ در دو گروه نشان داد در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ وجود ژنوتایپ ۱/۲ و ۲/۲ به صورت معنی داری بیشتر از افراد سالم بود. همچنین احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ در افراد با ژنوتایپ ۱/۲ تقریباً ۱۵ برابر سایر افراد بود.

Banerjee و Saxena در مطالعه‌ای مروری، IL-1Ra به عنوان حساس‌ترین نشانگر پاسخ سایتوکاین در حالت پیش‌دیابتی گزارش کردند (۳۲). در مطالعه‌ای که توسط Lee و همکاران انجام شد، یافته‌ها نشان داد که فراوانی آلل دو ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ به صورت معنی‌داری در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه و دیابت نوع دو بیشتر بوده و میزان وجود این آلل به صورت قابل توجهی با افزایش خطر نارسایی کلیه مرتبط بود (نزدیک به ۱۶ برابر سایر افراد) (۳۳) که نتایج این مطالعه هم راستا با یافته‌های ما می‌باشد.

همچنین در مطالعه دیگری که توسط Jiao و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد، مشابه مطالعه ما در جمعیت شرق آسیا، مشاهده کردند زیرا که آنها نشان دادند که ژنوتایپ ۲/۲ از ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ باعث افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو در جمعیت مورد مطالعه می‌گردید (۳۴).

جدول ۱. فراوانی ژنوتیپ پلی مورفیسم ژن آنتاگونیست اینترلوکین-۱ در دو گروه بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و گروه شاهد

ژنوتیپ	(تعداد = ۵۰) شاهد (درصد)	(تعداد = ۵۰) مبتلا به دیابت (درصد)	P	OR(CI 95%)
رفرنس = ۱	۴۶ (۹۲)	۲۰ (۴۰)		
۱/۲	۴ (۸)	۲۶ (۵۲)	۰/۰۰۱	۱۴/۹ (۴/۶۱-۴۸/۴۷)
۲/۲	۰	۴ (۸)	۰/۰۰۴	
آلل				
۱	۹۶ (۹۶)	۶۶ (۶۶)		
۲	۴ (۴)	۳۴ (۳۴)	۰/۰۰۱	۱۲/۳۶ (۴/۱۸-۳۶/۴۹)

مطالعات بیشتر توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایانامه دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی به شماره ۹۹۶ آقای امیر نجفی می‌باشد. لذا نویسندگان مراتب تشکر خود را از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گناباد بابت حمایت‌های مادی و معنوی ابراز می‌دارند.

سهم نویسندگان

امیر نجفی: کمک در نگارش طرح، جمع‌آوری نمونه‌ها، انجام آزمایشات، تجزیه و تحلیل آماری، تأیید نهایی مقاله.
محمد امین مومنی مقدم: طراحی طرح، تهیه نسخه اولیه مقاله، تأیید نهایی مقاله.
داود سالارباشی: مشاور طرح، تأیید نهایی مقاله، آنالیز آماری.
نرگس امینی بیدختی: نسخه اولیه مقاله و تأیید نهایی آن، انجام آزمایشات.

مرضیه رحمانی: نسخه اولیه مقاله و تأیید نهایی آن انجام آزمایشات.
میلاد خراسانی: نسخه اولیه مقاله و تأیید نهایی آن طراحی مطالعه، تجزیه تحلیل داده‌ها، انجام آزمایشات.

تضاد منافع

نویسندگان فاقد هرگونه تضاد منافع می‌باشند.

References

- Kaur A, Thakur S, Deswal G, Chopra B, Dhingra AK, Guarve K, et al. In silico docking based screening of constituents from Persian shallot as modulators of human glucokinase. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(1):547-70. **pmid:** 37255832 **doi:** 10.1007/s40200-022-01176-z
- Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, Dalton BE, Duprey J, Cruz JA, Hagins H. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023. **DOI:** **doi:** 10.1016/S0140-6736(23)01301-6
- Momeni-Moghaddam MA, Chahkandi H, Amini Beidokhti N, Rahmani M, Salarbashi D, Khorasani M. Angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian individuals. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2024;1-10. **pmid:** 38651253 **doi:** 10.1080/15257770.2024.2343904
- Moradi Y, Baradaran HR, Djalalinia S, Chinekeh A, Khamseh ME, Dastoorpoor M, et al. Complications of type 2 diabetes in Iranian population: An updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):2300-12. **pmid:** 31235172 **doi:** 10.1016/j.dsx.2019.05.018
- Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549-64. **pmid:** 32437299 **doi:** 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896
- Nasrollahzadeh R, Momeni Moghaddam MA, Salarbashi D, Khorasani M. Association between IL-4 Gene VNTR Polymorphism and Type 2 Diabetes. *Health Res Develop*. 2023;1(2):1-8. **doi:** 10.61186/jhrd.1.2.1
- Sjöholm Å, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(1):4-10. **pmid:** 15991254 **doi:** 10.1002/dmrr.568
- Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):72. **pmid:** 31164120 **doi:** 10.1186/s12933-019-0870-9
- Volarevic V, Al-Qahtani A, Arsenijevic N, Pajovic S, Lukic ML. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and IL-1Ra producing mesenchymal stem cells as modulators of diabetogenesis. *Autoimmunity*. 2010;43(4):255-63. **pmid:** 19845478 **doi:** 10.3109/08916930903305641
- Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy. *Diabetes care*. 2008;31(Suppl 2):S161-S164. **pmid:** 18227479 **doi:** 10.2337/dc08-s243
- Frühbeck G, Catalán V, Ramírez B, Valentí V, Becerril S, Rodríguez A, et al. Serum levels of IL-1 RA increase with obesity and type 2 diabetes in relation to adipose tissue dysfunction and are reduced after bariatric surgery in parallel to adiposity. *J Inflamm Res*. 2022;15:1331-45. **pmid:** 35237063 **doi:** 10.2147/JIR.S354095
- Ibrahimi R, Ibrahimi M, Jamalzei B, Akbari ME, Navari M, Moossavi M, et al. Association between interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) VNTR, gene polymorphism and breast cancer susceptibility in Iranian population: Experimental and web-based analysis. *Int J Immunogenet*. 2022;49(4):254-9. **pmid:** 35838420 **doi:** 10.1111/iji.12584
- Ibrahimi M, Moossavi M, Mojarad EN, Musavi M, Mohammadoo-Khorasani M, Shahsavari Z. Positive correlation between interleukin-1 receptor antagonist gene 86bp VNTR polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a case-control study. *Immunol Res*.

Blakemore و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین ژنوتایپ ۱/۲ ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ و ابتلا به نفروپاتی دیابتی گزارش کردند که نتایج این مطالعه نیز همراستا با یافته‌های مطالعه ما می‌باشد (۳۵). همچنین نتایج مطالعات Freedman و همکاران (۳۶) و Bensen و همکاران (۳۷) نیز ارتباط بین IL-1RN*2 را با نارسایی کلیه دیابتی تأیید کرد که نتایج بیان شده با یافته‌های حاصل از مطالعه ما همخوانی داشت. در مطالعه Luotola و همکاران این گونه بیان شد که افراد مبتلا به دیابت یا سندرم متابولیک در ابتدا سطوح بالاتری از IL-Ra و CRP نسبت به افراد سالم داشتند (۳۸). IL-1Ra یک پیش‌بینی کننده مهم برای دیابت بالینی بوده و نقش قوی‌تری نسبت به CRP داشت. Luotola و همکاران گزارش کردند که پیش از این در بیماران مشکوک به بیماری عروق کرونری، سطح IL-1Ra در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو نسبت به افراد غیر دیابتی کاهش یافته بود. با این حال سایر مطالعاتی که اخیراً انجام شده، سطوح بالای IL-1Ra را در افراد چاق مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک گزارش کردند (۳۸).

نتیجه‌گیری

پلی‌مورفیسم ژن آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین-۱ با ابتلا به دیابت ارتباط معنی‌داری داشته و ژنوتایپ ۱/۲ آن باعث افزایش خطر ابتلا به دیابت تا ۱۵ برابر می‌گردد. لذا با استفاده از این مهم می‌توان گامی بزرگ در پیشگیری از ابتلا به دیابت و غربالگری افراد در معرض خطر برداشت. با این حال با توجه به جامعه محدود در دسترس برای انجام مطالعه، انجام

- 2019;67(1):151-6. **pmid:** 30382562 **doi:** 10.1007/s12026-018-9034-3
14. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation*. 2004;110(25):3842-8. **pmid:** 15596567 **doi:** 10.1161/01.CIR.0000150391.38660.9B
15. Ghanbari M, Maragheh SM, Aghazadeh A, Mehrjuyan SR, Hussien BM, Shadbad MA, et al. Interleukin-1 in obesity-related low-grade inflammation: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *Int Immunopharmacol*. 2021;96:107765. **pmid:** 34015596 **doi:** 10.1016/j.intimp.2021.107765
16. Liao X, Xiao Y, Elbelt U, Weylandt KH, Li K, Deng J, Zeng N, Xue C. Association of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and plasma levels with diabetic nephropathy. *Biomed Res Int*. 2022;9661823. **pmid:** 35663044 **doi:** 10.1155/2022/9661823
17. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1163-70. **pmid:** 22521751 **doi:** 10.1016/j.cca.2012.03.021
18. Abed NT, Ramadan IA, Mohammed SA, El-Shanawany EM. Genetic polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist in Type 1 diabetic children. *Pediatr Res*. 2022;91(6):1536-41. **pmid:** 34002010 **doi:** 10.1038/s41390-021-01569-5
19. Mohammadoo-Khorasani M, Salimi S, Tabatabai E, Sandoughi M, Zakeri Z. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene 86bp VNTR polymorphism with systemic lupus erythematosus in south east of Iran. *Zahedan J Res Med Sci*. 2013;16(12): e23400.
20. Clay FE, Tarlow JK, Cork MJ, Cox A, Nicklin MJ, Duff GW. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment. *Hum Genet*. 1996;97(6):723-6. **pmid:** 8641687 **doi:** 10.1007/BF02346180
21. Klashami ZN, Mostafavi A, Roudbordeh MG, Abbasi A, Ebrahimi P, Asadi M, et al. Investigating the relationship between the VNTR variant of the interleukin-1 receptor antagonist gene and coronary in-stent restenosis. *Mol Biol Rep*. 2023;50(10):8575-87 **pmid:** 37644369 **doi:** 10.1007/s11033-023-08759-w
22. Pehlivan S, Oyaci Y, Tuncel FC, Aytac HM. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA) and interleukin-4 (IL-4) variable number of tandem repeat polymorphisms in schizophrenia and bipolar disorder: an association study in Turkish population. *Egypt J Med Genet*. 2022;23(1):127. **doi:** 10.1186/s43042-022-00341-6
23. Miller CD, Phillips LS, Tate MK, Porwoll JM, Rossman SD, Cronmiller N, et al. Meeting American Diabetes Association guidelines in endocrinologist practice. *Diabetes Care*. 2000;23(4):444-8. **pmid:** 10857932 **doi:** 10.2337/diacare.23.4.444
24. Burke SJ, Batdorf HM, Burk DH, Martin TM, Mendoza T, Stadler K, et al. Pancreatic deletion of the interleukin-1 receptor disrupts whole body glucose homeostasis and promotes islet β -cell differentiation. *Mol Metab*. 2018;14:95-107. **pmid:** 29914854 **doi:** 10.1016/j.molmet.2018.06.003
25. Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, Strassburger K, TABak AG, Schloot NC, et al. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):421-3. **pmid:** 19073760 **doi:** 10.2337/dc08-1161
26. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary β -cell failure in type 2 diabetes—a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002;143(2):339-42. **pmid:** 11796484 **doi:** 10.1210/endo.143.2.8623
27. Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of β -cell life and death? *Science*. 2005, 307(5708):380-4. **pmid:** 15662003 **doi:** 10.1126/science.1104345
28. Velikova TV, Kabakchieva PP, Assyov YS, Georgiev TA. Targeting inflammatory cytokines to improve type 2 diabetes control. *Biomed Res Int*. 2021;7297419. **pmid:** 34557550 **doi:** 10.1155/2021/7297419
29. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Ehses JA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Sustained effects of interleukin 1-receptor antagonist treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1663-8. **pmid:** 19542207 **doi:** 10.2337/dc09-0533
30. Oldfield L, Evans A, Rao RG, Jenkinson C, Purewal T, Psarelli EE, et al. Blood levels of adiponectin and IL-1Ra distinguish type 3c from type 2 diabetes: Implications for earlier pancreatic cancer detection in new-onset diabetes. *EBioMedicine*. 2022;75:103802. **pmid:** 34990893 **doi:** 10.1016/j.ebiom.2021.103802
31. Ruotsalainen E, Salmenniemi U, Vauhkonen I, Pihlajamäki J, Punnonen K, Kainulainen S, Laakso M. Changes in inflammatory cytokines are related to impaired glucose tolerance in offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2714-20. **pmid:** 17130210 **doi:** 10.2337/dc06-0147
32. Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15-16):1163-70. **pmid:** 22521751 **doi:** 10.1016/j.cca.2012.03.021
33. Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphisms in Interleukin-1 β and Interleukin-1 Receptor Antagonist Genes Are Associated with Kidney Failure in Korean Patients with Type 2 Diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 2004;24(4):410-4. **pmid:** 15286433 **doi:** 10.1159/000080044
34. Jiao J, Wang Z, Guo Y, Liu J, Huang X, Ni X, et al. Association between IL-1B (-511)/IL-1RN (VNTR) polymorphisms and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;9:e12384. **pmid:** 34754627 **doi:** 10.7717/peerj.12384
35. Blakemore AI, Cox A, Gonzalez A-M, Maskill JK, Hughes ME, Wilson RM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum Genet*. 1996;97(3):369-74. **pmid:** 8786086 **doi:** 10.1007/BF02185776
36. Freedman BI, Yu H, Spray BJ, Rich SS, Rothschild CB, Bowden DW. Genetic linkage analysis of growth factor loci and end-stage renal disease in African Americans. *Kidney Int*. 1997;51(3):819-25. **pmid:** 9067916 **doi:** 10.1038/ki.1997.115
37. Bensen JT, Langefeld CD, Hawkins GA, Green LE, Mychaleckyj JC, Brewer CS, et al. Nucleotide variation, haplotype structure, and association with end-stage renal disease of the human interleukin-1 gene cluster. *Genomics*. 2003;82(2):194-217. **pmid:** 12837270 **doi:** 10.1016/s0888-7543(03)00123-x
38. Luotola K, Pietilä A, Zeller T, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS, et al. Associations between interleukin-1 (IL-1) gene variations or IL-1 receptor antagonist levels and the development of type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2011;269(3):322-32. **pmid:** 21205020 **doi:** 10.1111/j.1365-2796.2010.02294.x