پلی مورفیسم Gly972Arg ژن سوبسترای گیرنده انسولین-1 (IRS-1) و استعداد ابتلاء به دیابت نوع دو: مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز

سالار بختیاری[1]، مطهره ظاهر آرا[2]، فاطمه سایه میری[2]، رامتین مامی[2]، کوروش سایه میری[4,3*]

1) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

2) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

3) مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های روانی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

4) گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

تاریخ دریافت :93/2/2 تاریخ پذیرش : 93/6/7

چکیده

مقدمه: دیابت نوع دو، یک بیماری چند عاملی است که عوامل ژنتیکی و محیطی متعددی در بروز این بیماری نقش دارند. سوبسترای گیرنده انسولین(IRS-1) یکی از مولکول های کلیدی در مسیر سیگنالینگ انسولین می باشد، به نحوی که نقص در این پروتئین سبب بروز اشکالاتی در این مسیر، بروز مقاومت به انسولین و در نهایت منجر به دیابت نوع دو می گردد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 و دیابت نوع دو به روش متاآنالیز می باشد.

مواد و روش ها: این پژوهش یک مرور سیستماتیک و متاآنالیز است. برای یافتن مستندات از بانک های اطلاعاتی Scopus، PubMed، Google scholar، SID و دیگر منابع مطالعاتی استفاده شد. آنالیز داده ها با استفاده از نرم افزار STATA انجام گرفت و داده های آن ها با استفاده از روش متاآنالیز، مدل اثرات تصادفی(Random Effect Model) تحلیل گردید. ناهمگنی مطالعات با استفاده از شاخص I^2 بررسی شد.

یافته های پژوهش: در بررسی 9 مقاله واجد شرایط، کل گروه مورد 2462 نفر و گروه کنترل 2012 نفر بودند. برای ژنوتیپ GG پلی مورفیسم Gly972Arg نسبت شانس 1/256(فاصله اطمینان 95 درصد: از 1/048 تا 1/506) و برای ژنوتیپ GA، نسبت شانس 0/075 (فاصله اطمینان 95 درصد: از 0/603 تا 0/893) و برای ژنوتیپ AA، نسبت شانس 1/481(فاصله اطمینان 95 درصد: از 0/998 تا 2/197) برآورد شد. نتایج نشان داد ارتباط بین ژنوتیپ های GG و GA پلی مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 با استعداد ابتلاء به T_2DM از نظر آماری معنی دار بوده است.($P<0.05$)

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد بین ژنوتیپ های GG و GA پلی مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 با دیابت نوع دو ارتباط معنی داری وجود دارد.

واژه های کلیدی: دیابت ملیتوس نوع دو، IRS-1، Gly972Arg، متاآنالیز

* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پیشگیری از آسیب های روانی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email: sayehmiri@razi.tums.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن است که به یک اپیدمی در سطح دنیا تبدیل شده است. امروزه بیش از 265 میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند، تخمین زده می شود تا سال 2030 این تعداد به 366 میلیون نفر(حدود 4/4 درصد جمعیت جهان) خواهد رسید و هم اینک علت مرگ بیش از 1/1 میلیون نفر در سال(شامل 50 درصد افراد زیر 70 سال و 55 درصد زنان) می باشد. از سوی دیگر، با توجه به اثر منفی آن بر رشد اقتصادی کشورهای در حال توسعه، ضرورت بسیج همگانی برای مبارزه با این بیماری را می - طلبد.(1)

دیابت ملیتوس یا دیابت شیرین به گروه هتروژنی از اختلالات متابولیک گفته می شود که مشخصه آن ها افزایش مزمن قندخون و اختلالات متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین است که در نتیجه وجود نقص در ترشح انسولین یا اختلال در عملکرد آن و یا هر دو ایجاد می گردد. از انواع دیابت ملیتوس می توان به دیابت نوع یک، دیابت نوع دو و... اشاره کرد، اما دو نوع شایع تر دیابت ملیتوس همان نوع 1 و 2 می باشند که در جنبه های متعددی با هم متفاوتند،(2). دیابت نوع یک با تخریب اتوایمیون سلول های بتای پانکراس(سلول های ترشح کننده انسولین) شناسایی شده و حدوداً 5 درصد از کل افراد دیابتی را شامل می شود. در حالی که دیابت نوع دو یک اختلال غالب است که از طریق مقاومت به انسولین و یا کاهش نسبی تولید انسولین شناسایی شده و تقریباً 90 درصد انواع دیابت ملیتوس را شامل می گردد.(3)

فاکتورهای مهم مستعدکننده فرد به دیابت نوع دو چند عاملی بوده که عوامل متعددی از قبیل ژنتیک و محیط در بروز آن نقش دارند با این وجود هنوز توارث آن به طور قطع به اثبات نرسیده است، اما اعتقاد بر این است که بستگان درجه یک بیماران دیابتی شانس بالاتری در ابتلاء به این بیماری دارند. با توجه به این نکته شناخت پلی مورفیسم ژن های این بیماری ضروری به‌نظر می رسد.(4)

ژن های متعددی اهمیت آن ها در پاتوژنز بیماری دیابت نوع دو مورد بررسی قرار گرفته است. یک مورد از این ژن ها که با دیابت نوع دو ارتباط دارد، ژن IRS-1 است،(7-5). انسولین با اتصال به گیرنده خود و فعال کردن خاصیت تیروزین کینازی طیف وسیعی از رشد و تاثیرات متابولیکی را آغاز می کند. این وقایع باعث فسفریلاسیون باقی مانده های تیروزین کیناز در سطح پروتئین های لنگری می شود که این پروتئین ها، شامل پروتئین های سوبسترای گیرنده انسولین(IRS) می شود،(8). پروتئین های IRS فسفریله شده به عنوان پروتئین های لنگری چند جایگاهی برای مولکول های تاثیرگر مختلف که دارای دمین های همولوژی(SH2) یا Src هستند، به کار گرفته می شوند. فعالیت این پروتئین های دمین SH، آبشار سیگنال دهی را شروع نموده و منجر به فعالیت چندین افکتور پایین رو می شود که سر انجام پیام انسولین را به مسیرهای آبشار درون سلولی انتقال می دهد و بدین طریق تمایز سلولی، رشد، بقاء و متابولیسم را تنظیم می کند. در مطالعات مختلف فراوانی پلی مورفیسم های IRS-1 در بیماران دیابتی نوع دو از افراد گروه کنترل بیشتر گزارش شده است. از آن جایی که تبدیل Gly→Arg در کدون 972 (Arg972) در IRS-1 معمولی ترین تغییر است، این پلی مورفیسم به طور وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته است. چندین مطالعه شیوع بالایی از پلی مورفیسم Arg972 را در بیماران دیابتی نوع دو نشان داده است،(12-9). IRS-1 یک سوبسترای سیتوپلاسمی هم برای انسولین و هم جزء گیرنده های IGF-1 می باشد که در این مسیر سیگنالینگ نقش اساسی را ایفا می نماید. در مطالعات اخیر نقش های متنوعی از IRS-1 به ویژه در بیماران با دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین کشف شده است. پلی مورفیسم های ژن IRS-1 در سال 1993 مشخص شد. رایج ترین واریانتIRS-1 انسانی در Gly972Arg می باشد. بروز این تغییرات با تغییر در فسفوریلاسیون تیروزین IRS-1 درمان شد، این داده ها مشخص کردند که جهش در کدون 972 در IRS-1 در سیگنالینگ تحریک شده با انسولین به ویژه در طول مسیر کیناز PI3-k نقص ایجاد می کند و ممکن است با مقاومت به انسولین در ارتباط باشد.(۵،۱۳)

با توجه به مطالب فوق، هنوز ارتباط یا عدم ارتباط بین پلی‌مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 و ریسک ابتلا به دیابت نوع دو به طور مشخص نشان داده نشده است، لذا این مطالعه با هدف بررسی این ارتباط از طریق متاآنالیز منابع موجود انجام شد.

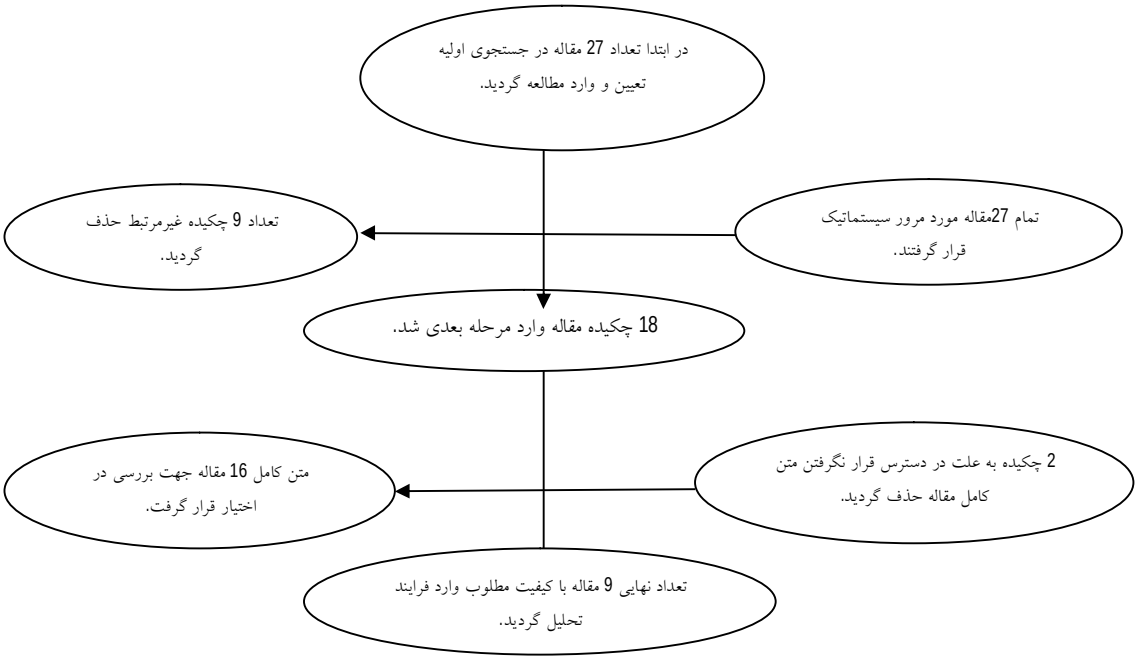
مواد و روش ها

داده ها بر اساس جستجو در پایگاه های الکترونیکی از جمله Scopus، Science direct، SID، Magiran ، PubMed،CBM و Google scholar جمع آوری شدند. ساز و کار جستجوی مقاله ها به طور عمده با استفاده از جستجوی سیستماتیک کلید واژه های انگلیسی و فارسی با همه ترکیبات احتمالی، کلمات مهم، اصلی و حساس و

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

کلید واژه های معادل آن ها انجام شد. مقالات بر اساس کلید واژه های IRS-1، Type 2 diabetes، Gly972Arg، rs1801278 مورد جستجو قرار گرفتند. جهت تعیین گستره تحقیق در این مطالعه، مطالعات مورد شاهدی و مطالعات متاآنالیز قبلی در خصوص ارتباط IRS-1 و T2DM جمع آوری گردید. مقاله هایی در این مطالعه وارد شدند که معیارهای زیر را دارا بودند: 1)مقاله های مورد-شاهدی مرتبط با ارتباط این پلی مورفیسم و دیابت نوع دو، 2)دارای اطلاعات کامل از ژنوتیپ ها و اطلاعات کافی از آلل ها، 3)دارای حداقل تعداد افراد مورد بیش از 50 نفر، 4) مقالاتی که معیارهای استاندارد تشخیص دیابت در آن ها رعایت شده باشد. تمام جستجوها توسط دو نفر به صورت مستقل انجام شد. مقالات غیر مورد-شاهد، فاقد اطلاعات کافی، تعداد مورد کمتر از 50، مقالات با داده های تکراری و هم چنین مقالات در زمینه درمان، تعیین ویژگی های بالینی برای تصمیم گیری بالینی و بررسی های غیرمرتبط با موضوع از پژوهش خارج شدند.

بر اساس این مراحل در جستجوی اولیه، تعداد 27 مقاله که طی سال های 1999 تا 2012 انجام شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. سپس 9 مقاله غیرمرتبط حذف و چکیده 18 مقاله مورد بررسی قرار گرفت. پس از این مرحله، این چکیده ها که شامل اطلاعات اولیه بودند، به طور کامل مورد مطالعه قرار گرفتند. چکیده 2 مقاله به دلیل در دسترس نبودن متن کامل مقاله حذف گردید و متن کامل 16 مقاله جهت بررسی در اختیار قرار گرفت و در نهایت 9 مقاله با کیفیت مطلوب وارد فرآیند آنالیز شدند.(شکل شماره 1)



شکل شماره 1. فلوچارت مراحل ورود مطالعات به متاآنالیز

در هر مطالعه تعداد مورد، تعداد کنترل، وجود ژنوتیپ GG، GA و AA پلی مورفیسم Gly972Arg در موردها و کنترل ها، هم چنین شاخص هایی هم چون سن و جنس جامعه مورد بررسی و سال انتشار مقاله استخراج و وارد فرم جمع آوری داده ها شدند. نسبت شانس(OR) و فاصله اطمینان 95 درصد آن در هر مطالعه محاسبه شد. از روش پتو(Peto) جهت محاسبه OR و ادغام نسبت های شانس استفاده شد. ناهمگنی مطالعات با استفاده از شاخص Q و I^2 بررسی شد. جهت بررسی ارتباط سال انجام مطالعه و مقدار OR از متارگرسیون استفاده شد. داده ها با استفاده از نرم افزارهای R (Ver.2/15/1) و Stata 11/2 (Ver.)آنالیز شدند. تمام مقادیر P به طور دوطرفه گزارش شد و P<0/05 به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

جامعه آماری استفاده شده برای بررسی ارتباط پلی - مورفیسم Gly972Arg و ژن سوبسترای گیرنده انسولین-1 (IRS-1) در این مطالعه 1941 نفر مورد و 2341 شاهد بودند که شامل: 1505 مورد و 2012 شاهد با ژنوتیپ GG،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

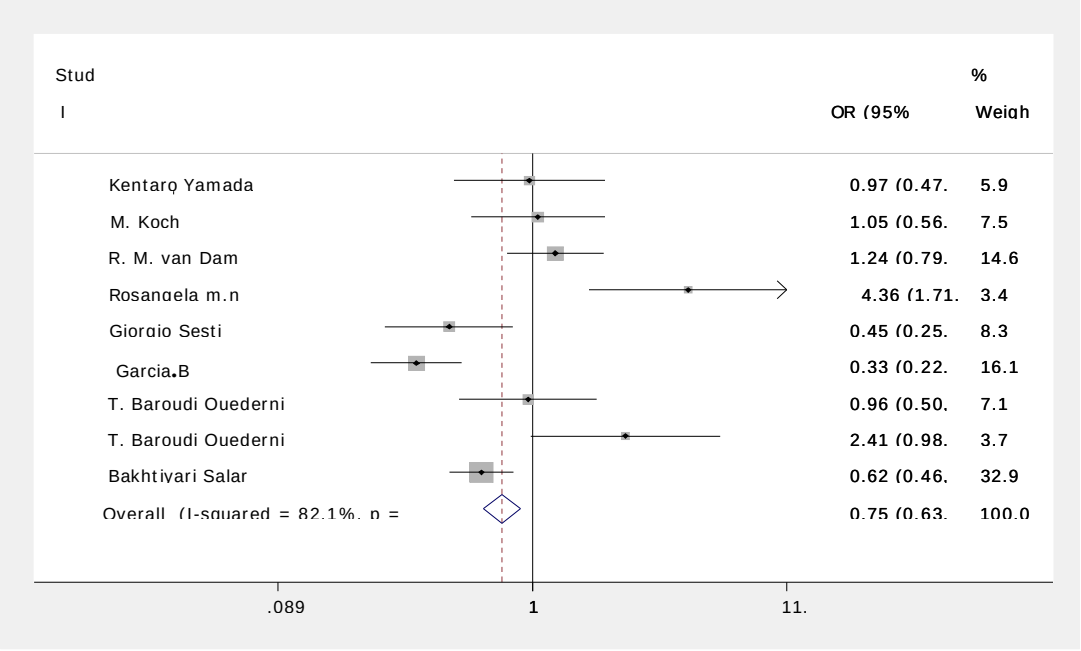
369 مورد و 281 شاهد با ژنوتیپ GA و 67 مورد و 48 شاهد با ژنوتیپ AA بودند. در این مطالعه جمعیت های آلمانی، مکزیکی، ژاپنی، عربی، بربری، برزیلی، ایتالیایی و ایرانی از سال 1999 تا 2012 مورد مطالعه قرار گرفته اند. مشخصات مطالعات مورد استفاده در جدول شماره 1 آورده شده است.

جدول شماره 1. مشخصات مقالات بررسی شده در متاآنالیز برای بررسی ارتباط پلی مورفیسم Gly972Arg و ژن IRS-1

اسم نویسنده	سال انتشار	کشور	تعداد نمونه مورد	تعداد نمونه شاهد	OR (95% CI)		
					GG OR (95% CI)	GA OR (95% CI)	AA OR (95% CI)
Garcia.B[14*]	2009	مکزیک	444	444	0/333	2/923	7/406
Yamada. K[15]	1998	ژاپن	310	491	0/970	1/031	5/294
Ouederni T. B[16]	2010	تونس	102	70	0/959	1/043	3/364
Ouederni T. B[16]	2010	تونس	60	40	2/408	0/373	2/492
Rosangela m.n[17]	2004	برزیل	64	194	4/363	0/229	1/957
Sesti.G[18]	2004	ایتالیا	156	321	0/454	2/203	
Bakhtiyari. S[19]	2012	ایران	336	341	0/617	1/476	
R. M. van Dam[20]	2003	آلمان	325	296	1/242	0/759	
Koch .M[21]	1999	آلمان	144	144	1/054	0/895	

*** اندیس بالای اسم هر نویسنده شماره رفرنس را نشان می دهد.**

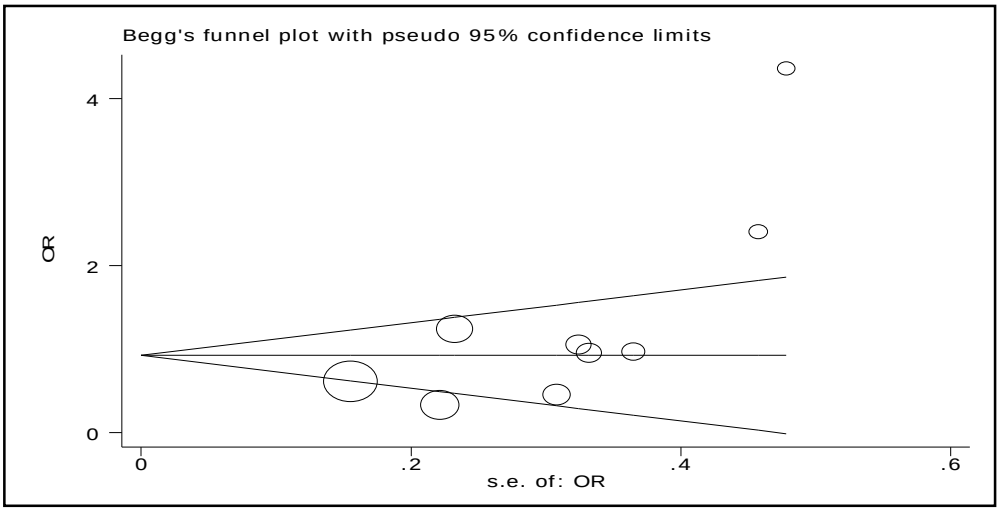
با توجه به مدل اثرات تصادفی نسبت شانس در مجموع 0/750(فاصله اطمینان 95 درصد: از 0/63 تا 0/89) برآورد شد و نظر به این که فاصله اطمینان برای نسبت شانس کلی یک را در بر نمی گیرد این ژن نقش محافظت کننده خواهد داشت، یعنی داشتن این پلی مورفیسم باعث ابتلای کمتر به دیابت نوع دو خواهد شد و رابطه معنی داری بین وجود ژنوتیپ GG و دیابت نوع دو وجود دارد. با توجه به ناهمگنی مطالعات(شاخص I^2 = 82/1) فاصله اطمینان برای هر مطالعه و برای تک تک مطالعات بر اساس مدل اثرات تصادفی در نمودار شماره 1 آورده شده است.



نمودار شماره 1. ارتباط بین ژنوتیپ GG پلی مورفیسم Gly972Arg با ریسک ابتلاء به دیابت نوع دو و فاصله اطمینان 95 درصدی آن بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره‌خط برآورد میزان شیوع و طول پاره خط فاصله اطمینان 95 درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی فاصله اطمینان را برای مجموع مطالعات نشان می دهد.

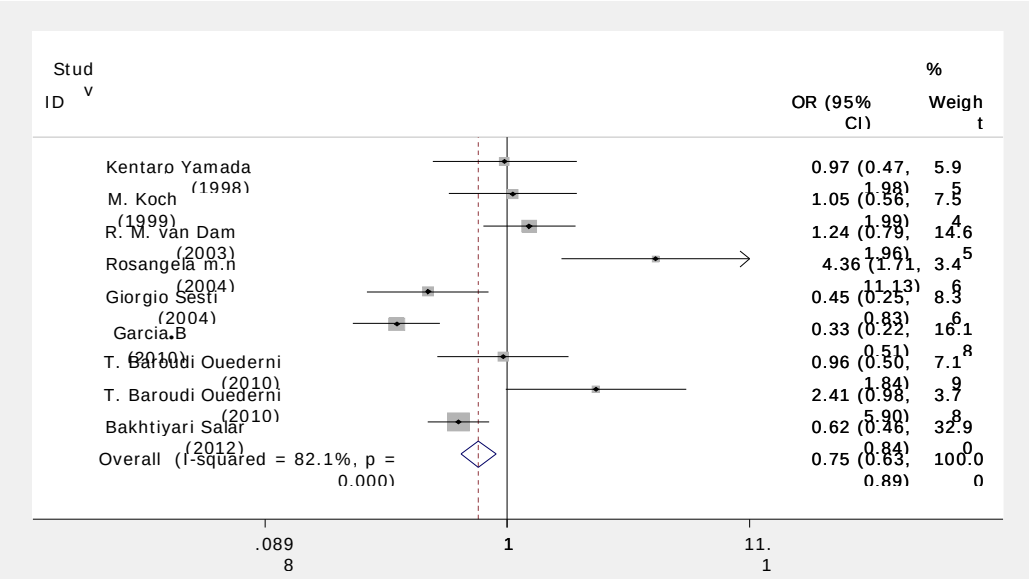
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

نمودار شماره 2 (Beggs Funnel Plot) برای شناسایی Publication Bias یا سوء گرایی انتشار رسم شده است. این نمودار سوگرایی انتشار در نتایج به دست آمده برای ژنوتیپ GG تاثیر نداشته است که به صورت تقارن در نمودار قیفی نشان داده شده است. اندازه دایره ها وزن مطالعات را نشان می دهند، هر چه دایره بزرگ تر باشد، اندازه نمونه بیشتر است و بر عکس.



نمودار شماره 2. سوء گرایی انتشار مقالات برای ارتباط ژنوتیپ GG پلی مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 با دیابت نوع دو

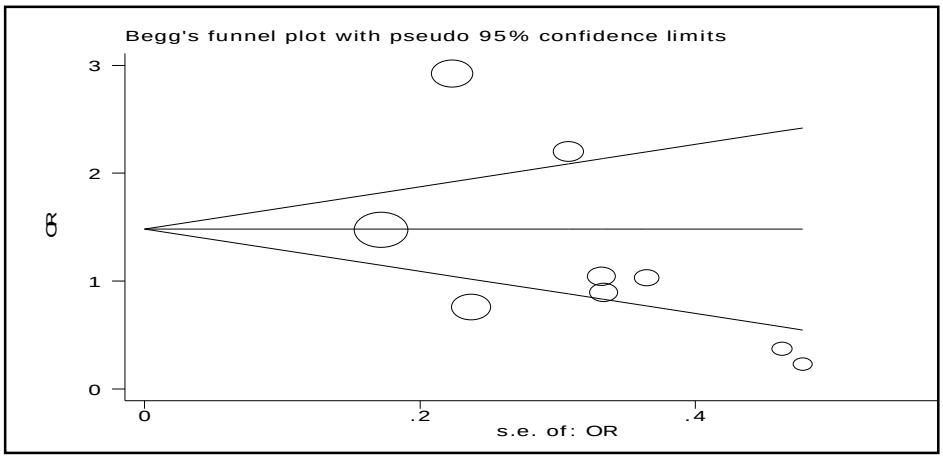
با توجه به این که فاصله اطمینان 1 را در بر نمی گیرد می توان گفت رابطه معنی داری بین وجود ژنوتیپ GA و دیابت نوع دو وجود دارد. با توجه با شاخص I^2 نتیجه گرفته شد که نتایج مطالعات ناهمگن بوده و میزان نسبت شانس (OR)برابر 1/256(فاصله اطمینان 95 درصد: از 1/048 تا 1/506) برآورد شد.(نمودار شماره 3)



نمودار شماره 3. ارتباط بین ژنوتیپ GA پلی مورفیسم Gly972Arg با ریسک ابتلاء به دیابت نوع دو و فاصله اطمینان 95 درصدی آن بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان شیوع و طول پاره خط فاصله اطمینان 95 درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی فاصله اطمینان را برای مجموع مطالعات نشان می دهد.

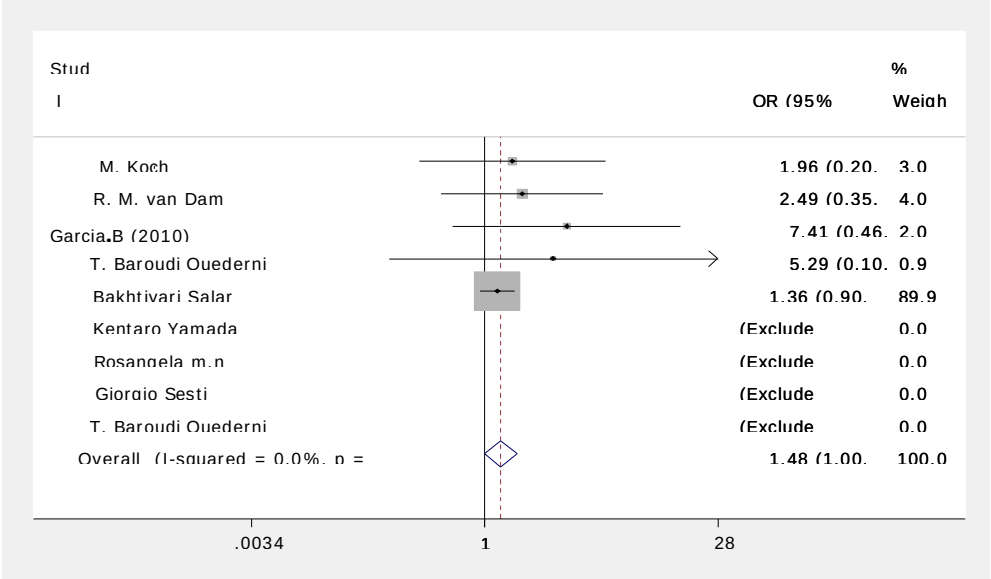
نمودار Publication Bias نشان می دهد سوء گرایی یا bias در نتایج وجود ندارد. اندازه دایره ها وزن مطالعات را نشان می دهد. دایره های بزرگ تر تعداد نمونه بیشتری دارند.(نمودار شماره 4)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]



نمودار شماره 4- سوگرایی انتشار مقالات برای ارتباط ژنوتیپ GA پلی‌مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 با دیابت نوع 2

نمودار نشان می دهد در کل رابطه معنی‌داری بین وجود ژنوتیپ AA و دیابت نوع 2 وجود ندارد ولی این ژنوتیپ به عنوان یک ریسک فاکتور برای ابتلا به این بیماری مطرح می‌باشد یعنی افرادی که این ژنوتیپ را دارند خطر ابتلا به دیابت در آنها 1/48 برابر بیشتر از افرادی بوده است که این ژن را نداشته‌اند اما این تفاوت از نظر آماری معنی-دار نبوده است. با توجه به متدل اثرات تصادفی نسبت شانس در مجموع 1/48 (فاصله اطمینان 95 درصدی از 0/63 تا 0/89) برآورد شد (نمودار شماره5).



نمودار شماره 5. ارتباط بین ژنوتیپ AA پلی مورفیسم Gly972Arg با ریسک ابتلاء به دیابت نوع دو و فاصله اطمینان 95 درصدی آن بر اساس مدل اثرات تصادفی. نقطه وسط هر پاره خط برآورد میزان شیوع و طول پاره خط فاصله اطمینان 95 درصدی در هر مطالعه را نشان می دهد. علامت لوزی فاصله اطمینان را برای مجموع مطالعات نشان می دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد بین ژنوتیپ های جهش یافته GG و GA پلی مورفیسم Gly972Arg ژن سوبسترای گیرنده انسولین-1 (IRS-1) و شانس ابتلاء به دیابت نوع دو ارتباط معناداری وجود دارد.

امروزه بیشترین تحقیقات در زمینه دیابت نوع دو بر روی مسیر سیگنالینگ انسولین متمرکز شده و به نظر می - رسد اختلالات مسیر سیگنالینگ انسولین در پی افزایش اسیدچرب عامل اصلی مقاومت به انسولین باشد،(7). لذا شناسایی عوامل موثر در این مسیر می تواند در شناسایی مکانیسم مولکولی القاء مقاومت به انسولین توسط اسیدچرب کمک شایانی نماید.

در سال 2009 گارسیا و همکاران با توجه به این نکته که دیابت نوع دو یک مشکل سلامت عمومی اصلی در جمعیت مکزیک می باشد به بررسی پلی مورفیسم ژن های مرتبط با دیابت نوع دو پرداختند و با بررسی پلی مورفیسم های این ژن در جمعیت مورد مطالعه در حدود 2/6 درصد جهش در این ژنوتایپ در گروه کنترل و در حدود 7/9 در گروه مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده گردید.(14)

مطالعه ای که در سال 2004 در هندوستان توسط Rosangela انجام گرفت با شناخت این موضوع که رایج ترین واریانت IRS-1 حالت Gly972Arg می باشد به این نتیجه رسیدند که در نتیجه جهش در این کدون در حدود 22/6 درصد نسبت به گروه کنترل شانس ابتلاء به دیابت نوع دو بیشتر می باشد.(17)

هم چنین در مطالعه ای دیگر توسط Ouederni در سال 2010 ارتباط این ژن با دیابت نوع دو در جمعیت های مردان عرب، بربری و زنان جزیره دیجرب و تونس بررسی شد. نتایج نشان داد که بین ژنوتیپ های جهش یافته این ژن با ریسک ابتلاء به دیابت نوع دو در این جمعیت ارتباط معنی داری وجود ندارد.(16)

در مطالعه ای دیگر که در سال 2001 توسط Stumvoll و همکاران صورت گرفت، مشخص شد که پلی مورفیسم Gly972Arg ژن IRS-1 باعث کاهش ترشح انسولین در پاسخ به گلوکز می گردد اما در کاهش حساسیت به انسولین تاثیری ندارد.(22)

در مطالعاتی که در سال 2004 توسط Sesti و همکاران و در سال 1998 توسط Yamada و همکاران

صورت گرفت مشخص شد که بین این پلی مورفسم و افزایش شانس ابتلاء به بیماری دیابت نوع دو ارتباط معنی - داری وجود دارد.(۱۵،۱۸)

در سال 2004 مطالعه ای توسط van Dam و همکاران در دو جمعیت متفاوت بر روی ژن IRS1 و پلی مورفیسم مورد مطالعه صورت گرفت. نتایج نشان داد که بین

افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع دو در جمعیت نرمال، و همین طور دیابت نوع دو در افراد چاق با پلی مورفیسم مذکور ارتباطی وجود ندارد.(۱۹،۲۰)

مطالعه Koch و همکاران در سال 1999 مشخص کرد که این پلی موفیسم، پلی مورفیسم مناسبی جهت پیش بینی مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی نوع دو نمی - باشد.(21)

در پایان قابل ذکر است با توجه به مطالعات مختصری که در این زمینه موجود است، پیشنهاد می گردد در جمعیت های مختلف به مطالعه اثر پلی مورفیسم Gly972Arg در ژن IRS-1 پرداخته شود تا نتایج حاصل با وضوح و اهمیت بیشتری به کار گرفته شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ایلام جهت تامین مالی پروژه و مساعدت های لازم، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

References

1.Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. J Biosci 2007; 32:405-13.

2.Meshkani R, Taghikhani M, Mosapour A, Larijani B, Khatami S, Khoshbin E, et al. 1484insG Polymorphism of the PTPN1 gene is associated with insulin resistance in an Iranian population. Arch Med Res 2007; 38:556-62.

3.Meshkani R, Taghikhani M, Alkateb H, Larijani B, Khatami S, Sidiropoulos GK, et al. Polymorphisms within the protein tyrosine phosphatase 1B (PTPN1) gene promoter: Functional characterization and association with type 2 diabetes and related metabolic traits. Clin Chem 2007; 53:1585-92.

4.Grarup N, Urhammer SA, Ek J, Albrechtsen A, Glümer C, Borch-Johnsen K, et al. Studies of the relationship between the ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes, insulin resistance and obesity in 7333

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

Danish white subjects. Diabetologia 2006; 49:2097-104.
5.Almind K, Inoue G, Pederson O, Kahn CR. A common amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes impaired insulin signaling. Evidence from transfection studies. J Clin Invest 1996; 97:2569-75.
6.Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald SM, Pedersen O. Amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1993; 342:828–32.
7.Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R. Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. Faseb J 2001; 15: 2099-111.
8.White MF. The insulin signaling system and the IRS proteins. Diabetologia 1997; 40:2–17.
9.Hitman GA, Hawrami K, McCarthy MI, Viswanathan M, Snehalatha C, Ramachandran A, et al. Insulin receptor substrate-1 gene mutations in NIDDM; implications for the study of polygenic disease. Diabetologia 1995; 38:481–6.
10.Imai Y, Fusco A, Suzuki Y, Lesniak M, D'Alfonso R, Sesti G, et al. Variant sequences of insulin receptor substrate-1 in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1655–58.
11.Sigal RJ, Doria A, Warram JH, Krolewski AS. Codon 972 polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene, obesity, and risk for noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1657–9.
12.Zhang Y, Wat N, Stratton IM, Warren-Perry MG, Orho M, Groop L, et al. UK-PDS: heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and b3adrenergic-receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. Diabetologia 1996; 39:1505–11.
13.Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJ, Dagnelie PC, Mensink RP. Gly972Arg variant in the insulin receptor substrate-1 gene and association with Type 2 diabetes: a meta-analysis of 27 studies .Diabetologia 2003; 46:990-5.
14.Burguete-Garcia AI, Cruz-Lopez M, Madrid-Marina V, Lopez-Ridaura R, Hernández-Avila M, Cortina B, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of a national health survey in Mexico: a candidate gene study. Metabolism 2010; 59:38-45.
15.Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Shoji S, Kohno S, Koyama K, et al. Codon 972 polymorphism of the insulin receptor substrate-1 gene in impaired glucose tolerance and late-onset NIDDM. Diabetes Care 1998; 21:753-6.
16.Ouederni TB, Corona JS, Fadiel A, Scalise TJ, Fadiel AB, Martinez SF, et al. Polymorphism Study of the Insulin Receptor Substrate IRS1 and IRS2 Genes Associated with Type 2 Diabetes in Ethnic Groups of Djerba Island. Clin Med Rev Vasc Health 2010; 2:185–90.
17.Bezerra RM, Chadid TT, Altemani CM, Sales TS, Menezes R, Soares MC, et al. Lack of Arg972 Polymorphism in the IRS Gene in Parakand Brazilian Indians. Humoan Biol 2004. 1:147-51.
18.Sesti G, Marini MA, Cardellini M, Sciacqua A, Frontoni S, Andreozzi F, et al. The Arg972 Variant in Insulin Receptor Substrate-1 Is Associated With an Increased Risk of Secondary Failure to Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1394–8.
19.Haghani K, Bakhtiyari S. The study on the relationship between IRS-1 Gly972Arg and IRS-2 Gly1057Asp polymorphisms and type 2 diabetes in the Kurdish ethnic group in West Iran. Genet Test Mol Biomark 2012; 16:1270-6.
20.van Dam RM, Hoebee B, Seidell JC, Schaap MM, Blaak EE, Feskens EJ. The insulin receptor substrate-1 Gly972Arg polymorphism is not associated with Type 2 diabetes mellitus in two population-based studies. Diabet Med 2004; 21:752-8.
21.Koch M, Rett K, Volk A, Maerker E, Haist K, Deninger M, et al. Amino acid polymorphism Gly 972 Arg in IRS-i is not associated to lower clamp-derived insulin sensitivity in young healthy first degree relatives of patients with type 2 diabetes.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107:318-22.
22.Stumvoll M, Fritsche A, Volk A, Stefan N, Madaus A, Maerker E, et al. The Gly972Arg Polymorphism in the Insulin Receptor Substrate-1 Gene Contributes to the Variation in insulin Secretion in Normal Glucose-Tolerant Humans. Diabetes 200; 50:882-5.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

Gly972Arg Polymorphism of IRS-1 Gene and Susceptibility to Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis Study

*Bakhtiyari S[1], Zaherara M[2], Sayehmiri F[2], Mami R[2], Sayehmiri K[3,4]**

(Received: April 22, 2013 Accepted: August 31, 2013)

Abstract

Introduction: Type 2 diabetes is a multifactorial disease and is caused by a variety of genetic and environmental factors. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) is one of the key molecules in the insulinsignaling pathway so that defects in this protein cause problems in this pathway, develops insulin resistance, and eventually leads to type 2 diabetes. The aim of this study was to investigate the association of Gly972Arg polymorphism in IRS-1 gene and type 2 diabetes using meta-analysis.

Materials & Methods: This was a systematic review and meta-analysis study. To find related documents, the following literature databases were searched: Scopus, PubMed, Google scholar, SID, Irandoc and Magiran. Data analysis was performed by STATA software through Random Effects Model. Study heterogeneity was assessed using the I^2 index.

Findings: In 9 reviewed papers, the total number of T2D and control subjects was 2462 and 2012, respectively. For the GG, GA, and AA genotypes of the Gly972Arg polymorphism, OR (95% CI) were equal to 1.256 (95% CI=1.08-1.506), 0.075 (0.63-0.893), and 1.481 (0.998-2.197), respecttively. The results showed that the association between the GG and GA genotypes of Gly972Arg polymorphism in IRS-1and susceptibility to T2D was statistically significant (P <0.05).

Discussion & Conclusion: The results of the present study show an association between GG and GA genotypes of Gly972Arg polymorphism of IRS-1 and type 2 diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus type 2, IRS-1, Gly972Arg, meta-analysis

1.Dept of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
2.Student Research Committee, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
3.Dept of Social Medicine, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
4.Psychosocial Injuries Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**Corresponding author:*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]