مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۱ ، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۲
صفحه: ۷۷-۷۰

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 21, No. 1, Mar-Apr 2013
Pages: 70-77

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸ A در پروموتر ژن لپتین با سطح لپتین پلاسما و استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲

لیلا کهن*[۱]، محبوبه نصیری[۲]، اسد الله حبیب[۳]، اعظم بوالحسنی[۴]

۱،۳،۲- استادیار گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، فارس، ایران
۴- استادیار گروه ایمونولوژی، انستیتو پاستور ایران، بخش ایمونولوژی مولکولی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۴/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۱۲

چکیده

مقدمه: لپتین هورمونی شبه سیتوکینی است که از ژن Ob تولید شده و توسط بافت چربی ترشح می‌شود. این هورمون با اتصال به گیرنده‌های خود در هیپوتالاموس، جذب غذا را مهار و مصرف انرژی را افزایش می‌دهد. پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸ A در پروموتر ژن لپتین، روی بیان ژن و ترشح آن از بافت چربی اثرگذار است. در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸ A در پروموتر ژن لپتین، با سطح لپتین پلاسما و استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ بررسی گردید.

روش بررسی: ۱۰۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۱۰۰ فرد سالم وارد مطالعه شدند. جهت تعیین ژنوتیپ افراد برای پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸ A از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. شاخص توده بدنی (BMI)، سطح گلوکز و هورمون لپتین نیز در افراد تعیین گردید.

نتایج: سطح سرمی هورمون لپتین در افراد دارای ژنوتیپ GG در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین (۲۰/۰۲±۵/۶µg/L) به طور معنی‌داری بالاتر از افراد دارای ژنوتیپ AG (۱۶/۲±۵/۴µg/L) و ژنوتیپ AA (۱۳/۴۲±۶/۳µg/L) بود (p<۰/۰۰۱). همچنین ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ GG و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مشاهده شد (p=۰/۰۰۴)، به عبارت دیگر ژنوتیپ GG در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ همراه است.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که پلی‌مورفیسم G-2548A در پروموتر ژن لپتین نقش مهمی در تنظیم سطح لپتین پلاسما و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ دارد. بنابراین این پلی‌مورفیسم می‌تواند به عنوان یک مارکر ژنتیکی جهت تشخیص افراد با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مدنظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، لپتین، پلی‌مورفیسم، پروموت

*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۷۱۱-۸۲۰۳۶۶۵، پست الکترونیکی: kohan@iaua.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

مقدمه

لپتین هورمون شبه سیتوکینی است که توسط بافت چربی سفید ساخته و ترشح می‌شود. این هورمون توسط بافت‌های دیگر نظیر جفت، بخش فوندوس معده، اپی‌تلیوم سینه، ماهیچه اسکلتی و مغز نیز تولید شده و احتمالاً در این جایگاه‌ها عملکرد اتوکرین/پاراکرین دارد(۱). این هورمون عملکردهای مهمی در تنظیم وزن بدن، تولید مثل، عملکرد دستگاه ایمنی، شکل‌گیری استخوان‌ها و رشد ایفا می‌کند(۲). گیرنده لپتین اساساً در نواحی از مغز شامل نورون‌های هسته‌های آرکوئت و ونترامدیال هیپوتالاموس بیان می‌گردد که در تنظیم رفتار خوردن نقش دارند. لپتین حامل پیام مبنی بر کافی بودن ذخایر چربی و کاهش مصرف مواد سوختی و افزایش مصرف انرژی است(۳). افزایش انسولین در خون از جمله عوامل شناخته شده‌ای است که ترشح لپتین را تحریک می‌کند(۴). به نظر می‌رسد که وقتی بافت چربی در معرض انسولین و گلوکز قرار می‌گیرد، ترشح لپتین از آن افزایش می‌یابد و افزایش سطح لپتین در پلاسما باعث افزایش حساسیت بدن به انسولین و کاهش آزادسازی انسولین از سلول‌های بتاپانکراس می‌گردد. اگر تنظیم این بازخورد دو طرفه بین بافت چربی و جزایر لانگرهانس سلول‌های بتا دچار اختلال گردد، موجب عدم تحمل بدن نسبت به گلوکز و متعاقب آن دیابت می‌گردد(۵).

ژن لپتین انسانی یک cDNA با وزن ۳/۵ kb را کد می‌کند. این ژن سه اگزون دارد. نواحی کدکننده آن شامل اگزون ۲ و ۳ می‌باشد و اگزون ۱ ترجمه نمی‌شود. بخش ابتدایی اگزون ۲، پپتید راهنما را که ۲۱ اسید آمینه است، کد می‌کند. توالی ژن لپتین ۶۷٪ تشابه بین گونه‌های انسانی، سگ، گاو، موش، خوک و رت نشان می‌دهد. تاکنون چندین دومین متصل شونده به فاکتورهای رونویسی در ناحیه پروموتر ژن لپتین شناسایی شده که دارای محل اتصال برای پروتئین‌های متصل شونده به تشدید کننده‌ها، عناصر پاسخ به cAMP، فاکتور ۱ وابسته به تمایز ادیپوسیت‌ها، فاکتور متصل شونده LP1، انسولین، گلوکوکورتیکوئید و SP1 می‌باشند(۷،۶).

مطالعات انجام شده بر روی موش نشان می‌دهند که موتاسیون در ژن لپتین و رسپتور آن، با نشانه‌های چاقی و دیابت نوع ۲ آشکار می‌گردد(۸).

پلی‌مورفیسم‌هایی در ناحیه پروموتری ژن لپتین یافت شده است. در بین ۸ واریانت ژنتیکی گزارش شده در پروموتر ژن لپتین، تنها چهار پلی‌مورفیسم G-2548A، C-1823A/T، C-633T و C-188A ارتباطی را با چاقی نشان دادند(۹). پلی‌مورفیسم G-2548A در سال ۱۹۹۸ توسط Mammes و همکاران به اشتباه به صورت C-2549A گزارش شد. این پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتر ژن لپتین بیان این پروتئین و میزان ترشح آن از بافت چربی را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۱۰). لذا با توجه به نقش فیزیولوژیکی لپتین و ارتباط آن با ترشح انسولین و بروز دیابت نوع ۲ و همچنین در نظر گرفتن ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-2548A و تغییر سطح لپتین پلاسما، مطالعه حاضر به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم G-2548A در پروموتر ژن لپتین با استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ و همچنین ارتباط آن با سطح هورمون لپتین پلاسما در جمعیت ایران می‌پردازد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد ـ شاهدی ۲۰۰ نفر از افراد سالم و بیمار شرکت داشتند. ۱۰۰ نفر از بیماران مورد مطالعه مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند. تشخیص دیابت ۲ (NIDDM) بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی (WHO) توسط پزشک متخصص صورت گرفت. گروه شاهد نیز شامل ۱۰۰ فرد سالم جامعه بودند که از لحاظ سن (±۵) و جنس با گروه بیمار همسان‌سازی شدند. افراد سالم دارای هیچگونه سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت در اقوام درجه اول و دوم خود نبودند. کلیه افراد مورد مطالعه فرم رضایت‌نامه شرکت در مطالعه را امضا کردند. از افراد مورد مطالعه در آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر ذکری و مرکز تشخیص آزمایشگاهی جهاد دانشگاهی فارس، نمونه خون وریدی گرفته شد و درون تیوب‌های حاوی EDTA منتقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به منظور استخراج DNA و اندازه‌گیری لپتین مورد استفاده قرار گرفتند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

اندازه‌گیری لپتین با استفاده از روش الیزا ساندویچی (DRG leptin sandwich ELISA, Germany) صورت گرفت. این روش دارای حساسیت حداقل ۰/۰۵µg/L و ضریب تغییرات روزانه آن ۱۳٪ در ۰/۳۲µg/L و ۵/۸٪ در غلظت ۲/۴ µg/L بود.

جهت تعیین پلی‌مورفیسم در پروموتر ژن لپتین DNA از نمونه‌های سالم و بیمار به روش نمک اشباع (Salting out) استخراج شد. جهت تعیین ژنوتیپ ناحیه ۲۵۴۸- ژن لپتین از روش PCR-RFLP استفاده شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱۰ µM از هر کدام از پرایمرهای LEP-F و LEP-R(۱۱)، ۲۰۰ µM dNTP، ۲/۵U Taq DNA polymerase، 1X PCR buffer، ۰/۵ mM MgCl2 و ۱ µl از DNA الگو در نظر گرفته شد. برنامه PCR به صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵°C به مدت ۵ دقیقه و سپس ۳۵ سیکل PCR شامل دناتوراسیون ۹۴°C به مدت ۱ دقیقه، اتصال پرایمر ۵۴°C به مدت ۱ دقیقه و طویل سازی ۷۲°C به مدت ۱ دقیقه انجام گرفت و در نهایت طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه صورت گرفت. سپس جهت بررسی تکثیر موفق قطعه مورد نظر، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۲٪ و به کمک رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید مورد آزمایش قرار گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR

پلی‌مورفیسم	پرایمر	دمای اتصال	اندازه محصول
G-2548A	F: 5'-AAA gCA AAg ACA ggC ATA AAA A-3' R: 5'-TTT CCT gTA ATT TTC CCg TgA g-3'	۵۴°C	bp۲۴۲

به منظور انجام روش RFLP، ۱۵ میکرولیتر از محصولات PCR توسط آنزیم HhaI هضم آنزیمی شدند. با الکتروفورز نمونه‌ها روی ژل آگارز ۲٪، ژنوتیپ AA باند ۲۴۲، ژنوتیپ AG باندهای ۶۱ و ۱۸۱ و ۲۴۲ و ژنوتیپ GG باندهای ۶۱ و ۱۸۱ را خواهند داشت. آلل A فاقد جایگاه برش برای آنزیم مورد نظر می‌باشد، اما در آلل G یک جایگاه برش برای آنزیم به وجود خواهد آمد.

ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم پروموتر ژن لپتین، بیماری و سطح هورمون لپتین با استفاده از آزمون Anova و رگرسیون لوجستیک، محاسبه OR به صورت Univariant با فاصله اطمینان ۹۵٪ مورد بررسی قرار گرفت. در این روش متغیر وضعیت (سالم یا بیمار بودن) و متغیر ژنوتیپ‌های ژن لپتین در آزمون وارد شدند که متغیر وضعیت به عنوان متغیر وابسته در نظر گرفته شد جهت مقایسه میانگین‌ها از آزمون t مستقل بهره گرفته شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

جدول ۲ مقایسه میانگین چندین متغیر را در گروه بیمار و سالم نشان می‌دهد. میانگین شاخص توده بدن (BMI) در افراد سالم ۲۵/۱±۷/۷ و در افراد بیمار ۲۶/۹±۳/۸ محاسبه شد و میانگین قند خون ناشتا در افراد سالم ۹۱/۲±۱۱/۸ و در افراد بیمار ۱۳۸±۶۱/۹ به دست آمد. اختلاف میانگین این دو متغیر در گروه سالم و بیمار از لحاظ آماری معنی‌دار بود. همچنین هموگلوبین گلیکوزیله در گروه بیماران اندازه‌گیری شد که میانگین ۷/۲±۱/۵ را نشان داد.

جدول ۲: مقایسه میانگین متغیرها در گروه سالم و بیمار

متغیر	بیمار	سالم	P.value
سن	۵۶/۳±۹/۷	۵۴±۹/۶	۰/۱۲
شاخص توده بدنی	۲۶/۹±۳/۸	۲۵/۱±۷/۷	۰/۰۴
لپتین	۱۶/۶±۶/۲	۱۵/۶±۷	۰/۵۹
قندخون ناشتا	۱۳۸±۶۱/۹	۹۱/۲±۱۱/۸	<۰/۰۰۱

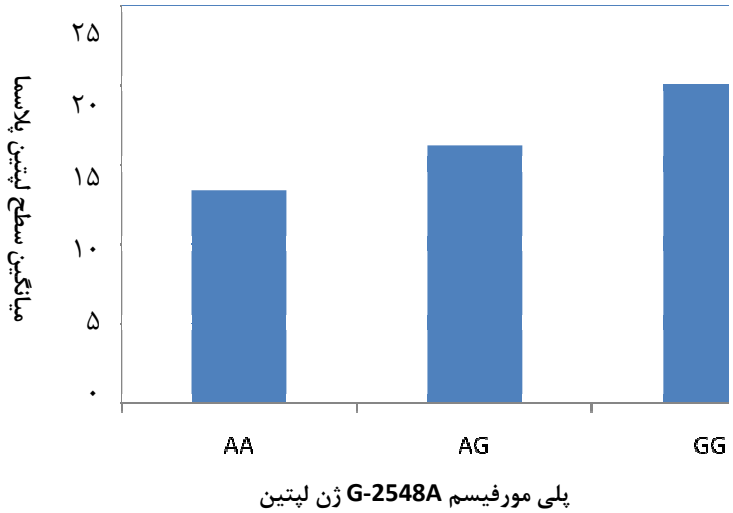
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

توزیع ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G-2548A در گروه بیمار و سالم در جدول ۳ آورده شده است. فراوانی آلل A و G در گروه بیماران به ترتیب ۰/۵۳ و ۰/۴۷ و در افراد سالم به ترتیب ۰/۶۷ و ۰/۳۳ به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ GG در گروه بیمار ۳۰٪ و در افراد سالم ۱۲٪ بود. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نشان داد که تفاوت معنی‌داری در فراوانی این ژنوتیپ بین افراد سالم و بیمار وجود دارد (p=۰/۰۰۴، ۹۵٪CI:۱/۵-۷/۲، OR=۳/۲۶). مقایسه فراوانی آللی و توزیع دیگر ژنوتیپ‌ها بین دو گروه سالم و بیمار اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد.

جدول ۳: ارتباط ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G-2548A با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲

	سالم	بیمار	OR(95%CI)	P. value
ژنوتیپ AA	۴۷	۳۶	۱	
ژنوتیپ AG	۴۱	۳۴	۱/۰۸(۰/۵۷-۲)	۰/۸
ژنوتیپ GG	۱۲	۳۰	۳/۲۶(۱/۵-۷/۲)	۰/۰۰۴

ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین و سطح لپتین پلاسما نیز در جمعیت مورد مطالعه، بررسی شد(جدول ۴). نتایج نشان داد که با افزایش تعداد آلل G افزایش قابل توجهی در میزان سطح لپتین پلاسما مشاهده می‌شود؛ به طوری که افراد با ژنوتیپ GG بالاترین میزان لپتین را داشته و اختلاف میانگین سطح این هورمون بین گروه‌های مختلف ژنوتیپی معنی‌دار است(p<۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



نمودار ۱: میانگین سطح لپتین پلاسما در ژنوتیپ‌های مختلف

جدول ۴: مقایسه میانگین سطح لپتین در ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم G-2548A

ژنوتیپ	تعداد	میانگین	خطای استاندارد	اختلاف میانگین	P. value
AA	۸۳	۱۳/۴۲	۶/۳		
AG	۷۵	۱۶/۲	۵/۴	۲/۷۷	۰/۰۰۳
GG	۴۲	۲۰/۰۲	۵/۶	۶/۶۰	<۰/۰۰۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

بحث و نتیجه‌گیری

دیابت نوع ۲ از جمله بیماری‌های متابولیک شایع می‌باشد که در حال حاضر ۱۹۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به آن مبتلا هستند. در ایران شیوع این نوع دیابت در جمعیت بالای ۴۰ سال حدود ۲۴ درصد تخمین زده شده است(۱۲). دیابت نوع ۲، یک بیماری چندعاملی بوده که در آن مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی، عملکرد سلول‌های بتا پانکراس و حساسیت بافت‌ها به انسولین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هر دو این عوامل، نقش مهمی در سبب شناسی بیماری دارند و این در حالی است که مکانیسم کنترل‌کننده اثر متقابل این دو عامل هنوز به درستی مشخص نیست. لذا، شناخت مکانیسم کنترل‌کننده اثر این عوامل می‌تواند منجر به درک بهتر و عمیق‌تر آسیب‌شناسی بیماری گردد(۱۳). لپتین هورمونی است که از بافت چربی ترشح شده و نقش مهمی در تنظیم وزن بدن، متابولیسم گلوکز و ترشح انسولین دارد(۱۴). نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که بدون در نظر گرفتن اثر چاقی، ژنوتیپ GG در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین با افزایش سطح لپتین پلاسما ($p<۰/۰۰۱$) و استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ ($p=۰/۰۰۴$) ارتباط دارد. گزارشات حاصل از مطالعات متعدد یافته‌های حاصل از این تحقیق را مبنی بر ارتباط با افزایش سطح لپتین پلاسما و متعاقباً افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ تأیید می‌کنند(۱۹-۱۵). Mammes و همکاران، پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸A در ناحیه پروموتر ژن لپتین را شناسایی کردند و گزارش کردند که این پلی‌مورفیسم بیان ژن لپتین را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲۰). به دنبال آن چندین مطالعه، حضور این پلی‌مورفیسم در جمعیت‌های مختلف و ارتباط آن با چاقی را گزارش کردند. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین سطح هورمون لپتین پلاسما، حضور ژنوتیپ GG و چاقی وجود دارد(۱۰،۲۱،۲۲). علاوه بر این، ارتباط بین پلی‌مورفیسم C-۲۵۴۹A و دیابت نوع ۲، در جمعیت چین مورد بررسی قرار گرفته و گزارش شده که با در نظر گرفتن اثر سن، جنس و BMI، بیماران حامل ژنوتیپ CC نسبت به حاملین ژنوتیپ AA و AC، سطح لپتین پلاسمای بالاتری دارند. پلی‌مورفیسم C-۲۵۴۹ A در پروموتر ژن لپتین در سال ۱۹۹۸ میلادی، به اشتباه به جای G-۲۵۴۸ A گزارش شد و این پلی‌مورفیسم اشتباه در سال‌های بعد، توسط چندین محقق مورد بررسی قرار گرفت(۲۳). با توجه به مطالعات صورت گرفته در ارتباط با لپتین و دیابت نوع ۲ و همچنین نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم در پروموتر ژن لپتین، سطح لپتین پلاسما و دیابت نوع ۲ وجود دارد. از نتایج این مطالعات می‌توان چنین استنباط کرد که در افراد چاق (به دلیل افزایش تعداد و اندازه سلول‌های چربی) و همچنین در افراد واجد ژنوتیپ GG در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین، سطح هورمون لپتین افزایش می‌یابد. در اثر افزایش بیش از حد سنتز هورمون لپتین، مقاومت به این هورمون رخ داده و در نتیجه لپتین قادر به اعمال نقش بیولوژیکی خود بر روی انسولین نمی‌باشد. این مسئله می‌تواند منجر به کاهش حساسیت بدن نسبت به انسولین و متعاقب آن دیابت نوع ۲ گردد.

در مطالعه‌ای که توسط Liu و همکاران منتشر شده، ارتباط پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸A در پروموتر ژن لپتین و پلی‌مورفیسم G-308A ژن TNF-α با دیابت نوع ۲ بررسی شده که این ارتباط از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است(۲۴). تعداد مطالعات گزارش شده در ارتباط با تأثیر این پلی‌مورفیسم بر خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ بسیار محدود می‌باشند و با در نظر گرفتن تفاوت ژنتیک جمعیت‌های مختلف و شیوه زندگی افراد در مناطق مختلف جغرافیایی، لزوم مطالعات بیشتر در این زمینه و بررسی اثر دیگر پلی‌مورفیسم‌های ناحیه پروموتر حائز اهمیت می‌باشد.

با توجه به جستجو در سایت‌های معتبر علمی به نظر می‌رسد که مطالعه حاضر اولین مطالعه مورد ـ شاهدی است که به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم G-۲۵۴۸ A در پروموتر ژن لپتین، سطح لپتین پلاسما و استعداد ابتلا به دیابت نوع ۲ می‌پردازد.

بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی نقش مهمی در شناخت عوامل ژنتیکی درگیر در آسیب‌شناسی دیابت نوع ۲ دارد. نتایج

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ناحیه ۲۵۴۸- پروموتر ژن لپتین، سطح لپتین پلاسما را تحت تأثیر قرار داده و ارتباط معنی‌داری با دیابت نوع ۲ دارد. بنابراین این پلی‌مورفیسم می‌تواند به عنوان یک مارکر ژنتیکی برای تشخیص افراد مستعد به دیابت نوع ۲، مد نظر قرار گیرد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان بوده که بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی واحد بابت تأمین هزینه‌های این طرح تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. نویسندگان مقاله از کارشناس محترم آزمایشگاه ژنتیک سرکار خانم نجمه نوروزی، کارکنان محترم آزمایشگاه دکتر ذکری، کارکنان محترم آزمایشگاه جهاد دانشگاهی فارس جهت همکاری صمیمانه در اجرای تحقیق حاضر کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References:

1- Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, et al. ***Humanobese gene expression Adipocytespecific expression and regional diverences in the adiposetissue.*** Diabetes 1995; 44(7): 855-8.

2- Hamrick MW, Pennington C, Newton D, Xie D, Isales C. ***Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine.*** Bone 2004; 34(3): 376-83.

3- Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. ***The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations.*** Diabetes 1996; 45(7): 992-4.

4- Gluech CG, Fontaine RN, Wang P, Subbiah MT, Weber K, Illig E, et al. ***Metformin reduces weight, centripetal obesity insulin leptin and low density lipoprotein cholesterol in nindiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30.*** Metabolism 2001; 50(7): 856-61.

5- Elbers C, Onland-Moret NC, Franke L, Niehoff AG, van der Schouw YT, Wijmenga C. ***A strategy to search for common obesity and type 2 diabetes genes.*** Trends Endocrinol Metab 2007; 18(1): 19-26.

6- Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, et al. ***Crystal structure of the obese protein leptin E100.*** Nature 1997; 387(6629): 206-9.

7- Grosfeld A, Andre´ J, Hauguel de Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre Millo M. ***Hypoxia inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter.*** J Biol Chem 2002; 277(45): 42953-7.

8- Mantzoros C. ***leptin in search of roles in human physiology and phatophisiology.*** Clin Endocrinol 2000; 49(5): 551-89.

9- van der Lende T, Te Pas MF, Veerkamp RF, Liefers SC. ***Leptin gene polymorphisms and their phenotypic associations.*** Vitam Horm 2005; 71: 373-404.

10- Hoffestedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. ***A polymorphism in the leptin promoter region influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin.*** Horm Metab Res 2007; 34(7): 355-9.

11- Nieters A, Becker N, Linseisen J. ***Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

intake of n-6 polyunsaturated fatty acids affect obesity risk in a sub-sample of theEPIC-Heidelberg cohort. Eur J Nutr 2002; 41(5): 210-21.

12- Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, et al. ***Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanization, education, marital status and occupation.*** Singapore Med J 2008; 49(7): 571-76.

13- Goldstein BJ. ***Insulin resistance: from benign to type 2 diabetes mellitus.*** Rev Cardiovasc Med 2003; 4(Suppl 6): S3-10.

14- Sandoval DA, Davis SN. ***Leptin: metabolic control and regulation.*** J Diabetes Complications 2003; 17(2): 108-13.

15- Boyko EJ, de Courten M, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KG. ***Features of the metabolic syndrome predict higher risk of diabetes and impaired glucose tolerance: a prospective study in Mauritius.*** Diabetes Care 2000; 23(9): 1242-8.

16- Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Faroogi IS. ***Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity.*** Obes Res 2005; 13(8): 1476-84.

17- Schemidt MI, Duncan BB, Vigo A, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, et al. ***Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection?*** Diabetologia 2006; 49(9): 2086-96.

18- Ahmed MA. ***Evaluation of plasma leptin levels in Sudanese diabetic patients.*** Egypt Acad J Biolog Sci 2012; 4(1): 107-12.

19- Turki KM, Ahmed H, Saifullah PH. ***Leptin and insulin resistance in types 2 diabetic Iraqi male patients.*** IJAERS 2012; 1(3): 232-4.

20- Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. ***Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight.*** Ann Hum Genet 1998; 64(pt 5): 391-4.

21- Ben Ali S, Kallel A, Ftouhi B, Sediri Y, Feki M, Slimane H, et al. ***Association of G-2548A LEP polymorphism with plasma leptin levels in Tunisian obese patients.*** Clin Biochem 2009; 42(7-8): 584-8.

22- Wang TN, Hunang MC, Chang WT, Ko AM, Tsai EM, Liu CS, et al. ***G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in taiwanes Aborigines.*** Obesity 2009; 14(2): 183-7.

23- Ren W, Zhang SH, Wu J, Ni YX. ***Polymorphism of the leptin gene promoter in pedigrees of type 2 diabetes mellitus in Chongqing.*** Chines Med J 2004; 117(4): 558-61.

24- Liu HL, Lin YG, Wu J, Sun H, Gong ZC, Hu PC, et al. ***Impact of genetic polymorphisms of leptin and TNF-α on rosiglitazone response in Chinese patients with type 2 diabetes.*** Eur J Clin Pharmacol 2008; 64(7): 663-71.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]

Association of G-2548A Polymorphism in the Promoter of Leptin Gene with Plasma Leptin Level and Risk of Type 2 Diabetes

Kohan L(PhD)*[*1], Nasiri M(PhD)[1], Habib A(MD)[2], Bolhasani A(PhD)[3]

[1,2,3]*Department of Cell and Molecular Biology, Arsanjan branch, Islamic Azad University, Fars, Iran*
[4]*Department of Molecular Immunology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran*

Received: 25 Jun 2012 ***Accepted:*** 31 Jan 2013

Abstract

Introduction: Leptin, the obese (ob) gene product, is a cytokine-like hormone secreted mainly from adipose tissue; acting on a receptor site in the hypothalamus to inhibit food intake and stimulate energy expenditure. A G-2548G polymorphism in the leptin gene promoter has a strong influence on leptin gene expression and adipose tissue secretion. The aim of this study was to examine the association of the leptin G-2548A promoter polymorphism with leptin plasma level and susceptibility to type 2 diabetes.

Methods: 100 patients with type 2 diabetes mellitus and 100 healthy controls were screened for the presence of G-2548A polymorphism using PCR-RFLP analysis. Body mass index, fasting leptin and fasting glucose were also determined.

Results: Carriers with the GG genotype (20.02±5.6µg/L) had significantly (P<0.001) higher leptin levels than those with the AG genotypes (16.2±5.4µg/L) and AA genotypes (13.42±6.3). Also, LEP -2548GG genotype presented an increased risk of type 2 diabetes (OR: 3.26, 95%CI: 1.5-7.2, P=0.004). In the other words, GG genotypes in the region of -2548 are associated with increased risk of type 2 diabetes.

Conclusion: The present study showed that G-2548A LEP polymorphism is important in regulating leptin plasma level and is associated with risk of type 2 diabetes. Thus, this polymorphism may act as a molecular marker for type 2 diabetes.

Keywords: Leptin; Polymorphism; Promoter; Type 2 diabetes

This paper should be cited as:
Kohan L, Nasiri M, Habib A, Bolhasani A. ***Association of G-2548A polymorphism in the promoter of leptin gene with plasma leptin level and risk of type 2 diabetes***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(1): 70-7.

Corresponding author: Tel:+ 98 7118203665, Fax:+ 98 729 7622483, Email: kohan@iaua.ac.ir

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-23]