مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۵، شماره۲، خرداد و تیر ۱۳۹۹(شماره پی در پی ۱۳۹)

ارتباط وارینت‌های ژن‌های miR-146a و miR-27a با بروز بیماری دیابت نوع ۲: یک مطالعه متاآنالیز

امین کریم‌پور[۱]، امیر حسین مزارع[۱]، شیوا هادیان‌پور[۱]، معصومه ملا آقا زرندی[۲]، مهری حسینی[۱]، بهنام علی‌پور[۳*]

[۱]کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، [۲]وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران،[۳]گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۸/۰۳/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: چندین مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های موجود در محل ژن‌های کد کننده miR-146a و miR-27a با دیابت نوع ۲ پرداخته‌اند، هر چند که نتایج ارایه شده متناقض بوده‌اند. بر همین اساس در مطالعه متاآنالیز پیش‌رو به منظور دست‌یابی به یک برآورد صحیح‌تر به بررسی ارتباط بین وارینت‌های MiR146a-rs290164 G>C و miR-27a rs895819 T>C با T2D پرداخته شد.

روش بررسی: برای انجام این مطالعه مروری، مطالعات از طریق جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی پاب مد، گوگل اسکولا، اسگوپوس و ساینس دایرکت تا تاریخ ۱۵ خرداد ۱۳۹۸ انتخاب شدند. در مجموع ۲۰۶۹ فرد دیابتی و ۱۹۴۷ فرد سالم برای بررسی ارتباط rs2910164 و ۱۰۹۰ فرد دیابتی و ۹۶۶ فرد کنترل برای بررسی ارتباط rs895819 با دیابت نوع دو با نسبت شانس OR با ۹۵ درصد محدوده اطمینان وارد متاآنالیز شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم miR-146a rs2910164 و با T2D در پنج مدل مختلف ژنتیکی شامل مدل‌های آللی، مغلوب، غالب، over-dominant و co-dominant بررسی شد. نتایج ما نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین وارینت‌های miR-146a rs2910164 و miR-27a rs895819 با T2D وجود ندارد(p>۰/۰۵). هم‌چنین هیچ‌گونه شاهدی دال بر وجود سوگرایی انتشار در مدل‌های مختلف ژنتیکی بررسی شده یافت نگردید(p>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: این متاآنالیز نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین وارینت‌های بررسی شده با T2D وجود ندارد. برای تأیید این نتایج، نیاز به انجام پژوهش‌های بیشتر در جمعیت‌های با حجم نمونه بالاتر و با تنوع جغرافیایی بیشتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی:rs2910164، rs895819، دیابت نوع ۲، متاآنالیز

[*] **نویسنده مسئول: بهنام علی‌پور**، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، گروه علوم آزمایشگاهی

Email: behnam.alipour@yums.ac.ir

مقدمه

بیماری دیابت نوع ۲ شایع‌ترین بیماری متابولیکی است که در اثر مقاومت به انسولین و اختلال در عملکرد سلول‌های β پانکراس ایجاد می‌شود(۱). تصور می‌شود که T2D بتواند بزرگترین اپیدمی را در تاریخ بشر داشته باشد به طوری که تازه‌ترین پژوهش‌های اپیدمیولوژیک صورت گرفته در دنیا نشان داده‌اند که در سال ۲۰۱۷ حدود ۴۵۱ میلیون نفر در دنیا به دیابت مبتلا بوده و پیش‌بینی می‌شود این تعداد در سال ۲۰۴۵ به بیش از ۶۹۳ میلیون نفر خواهد رسید(۲). بیماری T2D از منظر اتیولوژی بیسار هتروژن بوده و در ایجاد و توسعه آن همکاری تنگاتنگی بین عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی وجود دارد. امروزه در عصر پژوهش‌ها همراهی گستره ژنومی (GWAS)[1] و همچنین پژوهش‌های همراهی ژنتیکی با طراحی مناسب، برآوردها برای میزان توارث پذیری T2D روز به روز به واقعیت نزدیک‌تر می‌شود(۳). پلی‌مورفیسم‌های تک نقطه (SNPs)[2] فراوان‌ترین نوع وارینت‌های موجود در ژنوم انسان بوده و قادر هستند به عنوان مارکر مطلوب برای شناسایی مناطق مرتبط با بیماری در سرتاسر ژنوم مورد استفاده قرار گیرند(۴).

یکی از شاخص‌ترین رده‌های SNPها، آن‌هایی هستند که در شبکه ژنی microRNAs (miRNAها)، شامل ژن پیش‌ساز و ژن هدف miRNAها و نیز ژن‌های کُد کننده پروتئین‌های تنظیمی پردازش کننده آنها رخ می‌دهند(۵). گزارش‌های متعددی حاکی از همراهی این SNPها با بیماری‌های مختلف از جمله؛ انواع بدخیمی‌ها، بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های قلبی- عروقی و T2D در چند سال اخیر منتشر شده است(۸-۵). miRNAها مولکول‌های کوچک تک رشته‌ای هستند که از ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید تشکیل شده‌اند و عمل تنظیمی خود را در سطح پَسارونویسی انجام می‌دهند(۹). از جمله miRNAهایی که تغییر میزان بیان آنها با بیماری T2D مرتبط بوده است می‌توان به miR-146a و miR-27a اشاره نمود(۱۰). آنچه نقش و اهمیت miR-146a را در T2D دوچندان نموده است تأثیر این miRNA بر تنظیم مسیرهای التهابی و از طرفی تأثیر التهاب و مارکرهای التهابی در ایجاد و نیز توسعه عوارض دیابت می‌باشد(۱۱). در بین ژن‌های هدف miR-146a، دو تا از مهم‌ترین آنها شامل IRAK1 و TRAF6 در مسیر پیام رسانی گیرنده شبه toll (TLR4)[3] قرار دارند. این هدف‌گیری و اتصال می‌تواند با تأثیر بر ژن‌های پایین دستی مسیر پیام رسانی TLR4 موجب کاهش بیان NfkB و در نهایت کاهش فاکتورهای التهابی شود(۱۲). miR-27a نیز مسیرهای پیام رسانی مرتبط با بروز دیابت از جمله Wnt/β-catenin که در روند آدیپوژنز نقش دارد را کنترل می‌نماید(۱۳). هم‌چنین گزارش شده است که miR-27a با مهار PPARγ نقش تنظیم‌گری منفی در تمایز آدیپوسیت‌ها دارد(۱۴).

1-Genome Wide Association Studies(GWAS)
2- Single nucleotide polymorphism(SNPs)
3-Toll Like Receptor 4(TLR4)

علاوه بر این چندین مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های موجود در محل ژن‌های کد کننده miR-146a و miR-27a با T2D پرداخته‌اند(۱۵ و ۱۰). وارینت rs2910164 در موقعیت ۶۰+ نسبت به اولین نوکلئوتید pre-miR146a قرار داشته و با جا به جایی G به C در رشته passenger(رشته مقابل توالی اصلی) باعث تغییر درجفت باز G:U به C:U در ساختار ساقه پیش ساز miR-146a می‌گردد(۱۶). این تغییر می‌تواند باعث کاهش بیان miR-146a بالغ و در نتیجه تغییر در کیفیت بازدارندگی آن بر ژن‌های هدف در مسیر TLR4 و مسیرهای مولد سیتوکین شود(۱۷). علاوه بر این نشان داده شده است که وجود آلل C مربوط به rs895819 می‌تواند با تغییر میزان بیان miR-27a باعث رفع اثر مهاری این miRNA بر ژن‌های هدف شود(۱۸). تا کنون ارتباط بین این دو پلی‌مورفیسم با T2D در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته شده است(۲۰ و ۱۹، ۱۷، ۱۵)، هر چند که نتایج ارایه شده متناقض بوده‌اند. با توجه به متناقض بودن یافته‌های موجود، دست‌یابی به یک نتیجه واحد ضروری می‌باشد.

متاآنالیز یک ابزار آماری است که نتایج پژوهش‌های مختلف درباره یک موضوع خاص را جمع‌آوری کرده و بر این اساس نقش مؤثری در یک دست نمودن پژوهش‌ها انجام شده و رفع تناقضات موجود در آنها ایفا می‌نماید. به عبارتی متاآنالیز دقت و قدرت داده‌های آماری در تعیین اثر آن‌ها را با یکی کردن نتایج داده‌های قبلی افزایش داده و از این طریق مشکلاتی مثل وجود جامعه آماری کوچک را برطرف می‌سازد(۲۱). لذا هدف از این مطالعه ارتباط وارینت‌های ژن‌های miR-146a و miR-27a با بروز بیماری دیابت نوع ۲ بود.

روش بررسی

در این مطالعه مروری، داده‌ها از طریق جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی پاب مد، گوگل اسکولار، اسکوپوس و ساین دایرکت تا تاریخ ۱۵ خرداد ۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفتند. برای این منظور از کلید واژه‌های مهم و سیستماتیک انگلیسی و معادل آن‌ها برای افزایش شانس پیدا کردن مقالات استفاده شد. کلید واژه‌های مورد استفاده rs895819 ، rs2910164 ، miR-146a polymorphism و miR-27a polymorphism در ترکیب با type 2 diabetes ، T2D و T2DM بودند.

در مجموع ۲۰۶۹ فرد دیابتی و ۱۹۴۷ فرد سالم برای بررسی ارتباط rs2910164 و ۱۰۹۰ فرد دیابتی و ۹۶۶ فرد کنترل برای بررسی ارتباط rs895819 با دیابت نوع دو با نسبت شانس OR با ۹۵ درصد محدوده اطمینان وارد متاآنالیز شدند.

مقالاتی که برای این مطالعه انتخاب شدند دارای این معیارها بودند؛ ارتباط rs895819 یا rs2910164 با T2D در آنها بررسی شده بود، دارای گروه بیمار (مبتلا به T2D) و گروه کنترل (افراد غیر دیابتی) بودند، تعداد افراد بیمار و کنترل در آن‌ها مشخص بود، توزیع ژنوتیپی و آللی آنها با تعادل

هـاردی واینبـرگ مطابقـت داشـت، مقـالات اصـیل پژوهشی (مقالات مروری و سایر موارد حذف شـدند) بودند و پلی‌مورفیسیم ژن miR-27a یا miR-146a را بـه عنوان متغیر مستقل اصلی در نظر گرفته بودند.

آزمون ناهمگنی مطالعـه‌هـا (Heterogeneity) در واقع این فرض را که یافته‌های پژوهش‌های اولیه وارد شده به متاآنالیز تفاوت قابل توجهی ندارند را ارزیابی می‌نماید. در این پژوهش بررسی ناهمگنی پـژوهش‌هـا با اندازه‌گیری شاخص I^2 صـورت پـذیرفت. بـر همـین اساس مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۷۵ درصد بـه ترتیـب بیـانگر ناهمگنی کم، متوسط و زیاد بود (۲۲). عـلاوه بـر ایـن برای ارزیابی ناهمگنی از شـاخص کـوکران(Cochran's Q) نیز استفاده شد. مقـادیر p کمتـر از ۰/۱ بـرای ایـن آزمون نشان دهنده وجود نـاهمگنی در پـژوهش‌هـای آنالیز شده بود (۲۳). بر همین اساس در نهایـت بـرای مدل‌های ژنتیکی(در ادامه شرح داده شده‌انـد) طراحـی شده‌ی ناهمگن از مـدل آمـاری random و بـرای انـواع همگن از مدل آماری fix استفاده گردید.

سوگیری انتشـار مقـالات (publication bias) بـا استفاده از نمودار قیفـی (funnel plot) در برابـر خطـای استاندارد (SE) مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این درجه عدم تقارن نمودار قیفـی بـا اسـتفاده از آزمـون رگرسـیون خطـی (Egger`s) مـورد آزمـایش قرار گرفت. در صورت نبود سوگیری انتشار، نمـودار بـه صـورت یـک قیـف معکـوس متقـارن خواهد بود (۲۱).

در این متاآنالیز ارتباط بین پلی‌مورفیسیم‌هـای ژن‌های miR-27a و miR-146a در چنـدین مـدل ژنتیکـی شامل مدل‌های آللـی، مغلـوب، غالـب، over-dominant و co-dominant و با استفاده از نرم‌افزار R مورد بررسـی قرار گرفت.

یافته‌ها

جسـتجوی یافتـه‌هـا بـه وسـیله دو نفـر و بـه صورت مستقل انجام شد و تمـامی داده‌هـا بـه وسـیله نفر سوم بررسی و تأییـد شـدند. بعـد از جسـتجو در منابع مختلف و حذف پژوهش‌های تکراری در نهایت ۷ مقاله برای ورود بـه متاآنـالیز انتخـاب شـدند. از ایـن تعداد، سه مقاله که فاقد گروه کنترل و تنها به بررسـی ارتباط وارینت rs290164 بـا عـوارض دیابـت از جملـه نفروپاتی و بیماری‌های قلبی ـ عروقی پرداختـه بودنـد نیز حذف گردیدند. در نهایت در این پژوهش، ۴ مطالعه مختلف از جمعیت‌های ایرانی، چینی و ایتالیـایی کـه در فاصله سال‌های ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۶ منتشـر شـده بودنـد و توزیع اللی و ژنوتیپی آنها با تعـادل هـاردی واینبـرگ سازگاری داشت مورد ارزیـابی قـرار گرفتنـد. جامعـه آمـاری اسـتفاده شـده بـرای بررسـی ارتبـاط بـین پلـی‌مورفیسـم rs290164 و دیابـت در ایـن ۴ مطالعـه، شامل ۲۰۶۹ فرد مبتلا به T2D و ۱۹۴۷ نفر غیر دیـابتی بود. از بین این افراد، ۷۲۰ نفر از گـروه دیـابتی و ۵۸۶ از افراد کنترل ژنوتیپ CC، ۹۱۳ فرد دیابتی و ۸۷۹ فرد سالم ژنوتیپ CG و ۴۳۶ فرد بیمار و ۴۸۵ فـرد کنتـرل

نیز ژنوتیپ GG داشتند. مشخصات پژوهش‌های مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است.

در این مطالعه ارتباط وارینت rs290164 با T2D در ۵ مدل مختلف ژنتیکی شامل مدل‌های آللی (C vs. G)، مغلوب (CC vs. CG+GG)، غالب (CC+CG vs. GG)، over-dominant (CG vs. CC+GG) و co-dominant (CC vs. GG, CC vs. CG, CG vs. GG) بررسی شد. نتایج آنالیزهای آماری نشان داد که تمامی مدل ها به جز مدل‌های over-dominant و ژنوتیپ CG vs. GG در مدل co-dominant هتروژن بوده و برای ارزیابی ارتباط آنها با بروز بیماری از مدل random استفاده شد (شاخص I^2 >۰/۷۰ و p>۰/۰۵). جهت آنالیز دو مدل نامبرده شده نیز از مدل fix استفاده شد (شاخص I^2 <۰/۷۰ و p<۰/۰۵)(شکل ۱). هم‌چنین همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌گردد در هیچ کدام از مدل‌های بررسی شده ارتباط معنی‌داری بین rs290164 و دیابت حاصل نشد (p>۰/۰۵). علاوه بر این بررسی سوگرایی انتشار به کمک نمودار قیفی و نیز آزمون آماری اِگر (Egger's) ارزیابی شد. همانطور که در شکل ۲ آورده شده است هیچ‌گونه شاهدی دال بر وجود سوگرایی انتشار در ۵ مدل مختلف ژنتیکی بررسی شده یافت نگردید (p<۰/۰۵).

بعد از جستجو در منابع مختلف و حذف پژوهش‌های تکراری، بررسی‌ها دارای عدم تطابق با تعادل هاردی واینبرگ، پژوهش‌های فاقد گروه کنترل و پژوهش‌هایی که دسترسی به متن کامل آنها مقدور نبود از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۳ مقاله منتشر شده از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۶ برای ورود به متاآنالیز انتخاب گردیدند. جامعه مورد مطالعه برای بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs895819 و T2D در این ۳ مطالعه شامل ۱۰۹۰ نفر مبتلا به T2D و ۹۶۶ فرد غیر دیابتی بودند. همان‌طور که در جدول ۲ آورده شده است از بین افراد مورد مطالعه ۵۸۰ فرد بیمار و ۵۱۰ فرد کنترل ژنوتیپ TT، ۴۵۲ فرد دیابتی و ۳۷۹ فرد غیر دیابتی ژنوتیپ TC و ۵۸ فرد بیمار و ۷۷ مورد از افراد سالم ژنوتیپ CC داشتند. به مانند وارینت rs290164، در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم rs895819 با T2D در ۵ مدل مختلف ژنتیکی شامل؛ مدل‌های آللی (T vs. C)، مغلوب (TT vs. TC+CC)، غالب (TT+TC vs. CC)، over-dominant (TC vs. TT+CC) و co-dominant (TT vs. CC، TT vs. TC و TC vs. CC) بررسی شد.

نتایج آنالیزهای آماری نشان داد که تمامی مدل‌ها به جز مدل‌های over-dominant و ژنوتیپ‌های TT vs. TC و TC vs. CC در مدل co-dominant هتروژن بوده و برای ارزیابی ارتباط آنها با بروز بیماری از مدل random استفاده شد (شاخص I^2 > 0.70 و P < 0.05). جهت آنالیز دو مدل هتروژن نامبرده شده نیز از مدل fix استفاده گردید (شاخص I^2 <۰/۷۰ و p> ۰/۰۵) (شکل ۳). علاوه بر این همان‌طور که در این تصویر مشاهده می‌گردد در هیچ کدام از مدل‌های بررسی شده ارتباط معنی‌داری بین rs895819 و T2D

به دست نیامد (p>۰/۰۵). هم‌چنین همان طور که در شکل ۴ نشان داده شده است به جز مدل مغلوب (p>۰/۰۵)، هیچ‌گونه شاهدی دال بر وجود سوگرایی انتشار در سایر مدل‌های ژنتیکی باقی مانده یافت نگردید (p>۰/۰۵).

جدول۱: مشخصات مطالعات مورد استفاده برای ارزیابی ارتباط وارینت rs290164 G>C با T2D

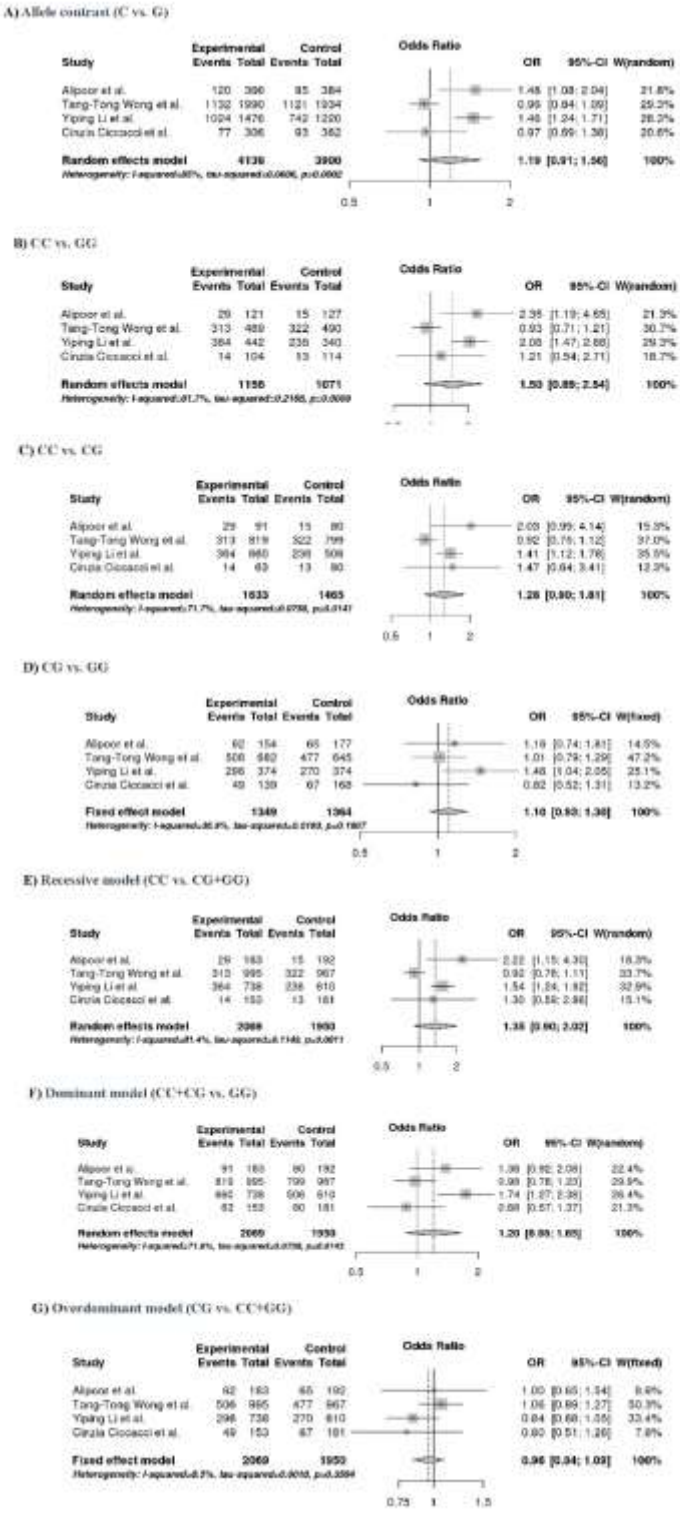
نویسنده اول	سال انتشار	کشور	فراوانی ژنوتیپی در گروه بیمار			فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل			HWE* سطح معنی‌داری
			CC	CG	GG	CC	CG	GG	
علی پور و همکاران (۱۰)	۲۰۱۶	ایران	۲۹	۶۲	۹۲	۱۵	۶۵	۱۱۲	۰/۲۰
تنگ تونگ وانگ و همکاران (۱۹)	۲۰۱۵	چین	۳۱۳	۵۰۶	۱۷۶	۳۲۲	۴۷۷	۱۶۸	۰/۷۰
یپینگ لی و همکاران (۲۴)	۲۰۱۵	چین	۳۶۴	۲۹۶	۷۸	۲۳۶	۲۷۰	۱۰۴	۰/۰۷
سینزیا کیکاکسی و همکاران (۲۰)	۲۰۱۳	ایتالیا	۱۴	۴۹	۹۰	۱۳	۶۷	۱۰۱	۰/۶۸

* تعادل هاردی واینبرگ

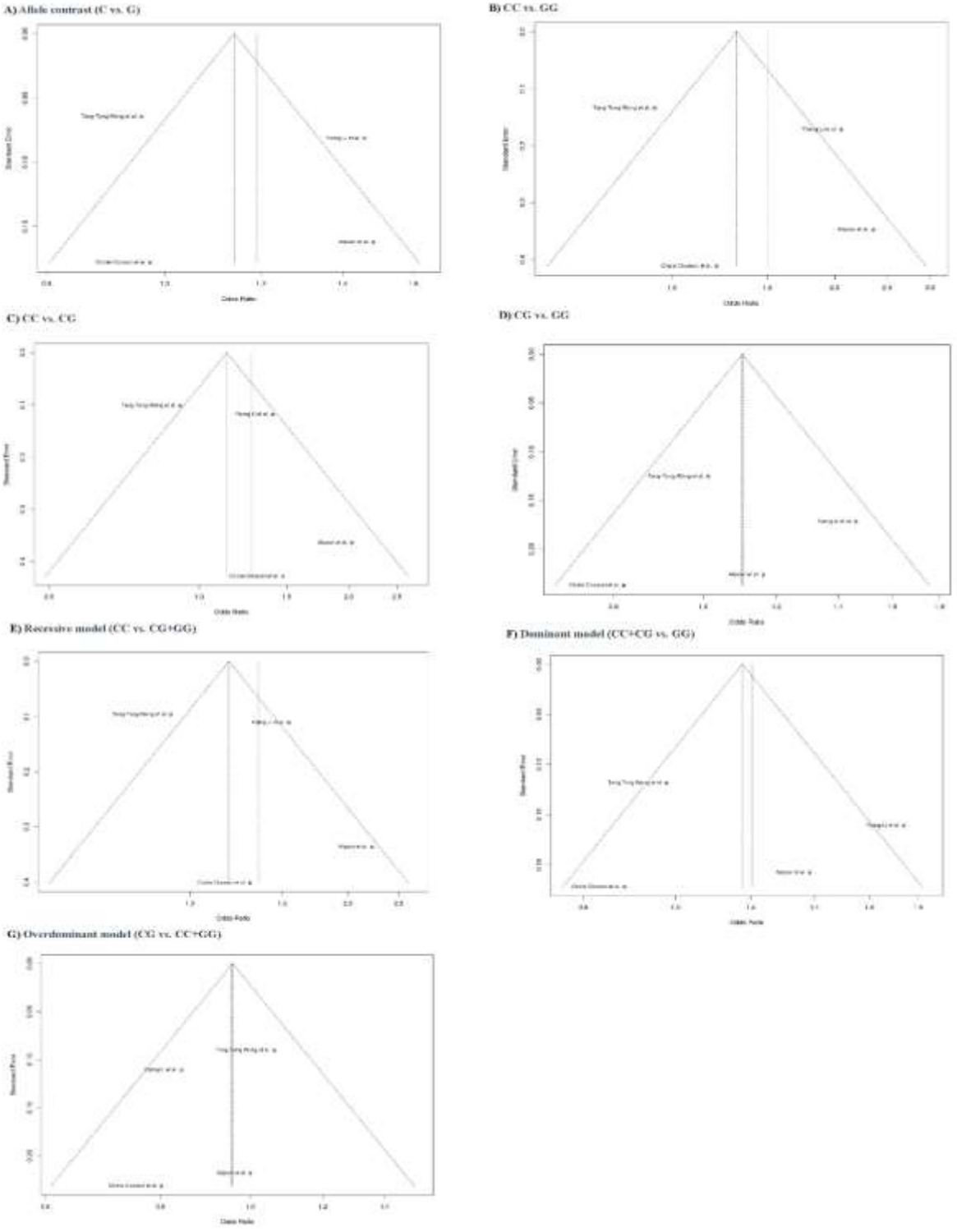
جدول ۲: مشخصات مطالعات مورد استفاده برای ارزیابی ارتباط وارینت rs895819 با T2D

نویسنده اول	سال انتشار	کشور	فراوانی ژنوتیپی در گروه بیمار			فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل			HWE* سطح معنی‌داری
			TT	TC	CC	TT	TC	CC	
قائدی و همکاران (۱۵)	۲۰۱۶	ایران	۱۰۸	۸۵	۱۱	۹۷	۸۶	۲۶	۰/۳۱
یپینگ لی و همکاران (۲۴)	۲۰۱۵	چین	۳۷۱	۳۲۲	۴۵	۳۳۰	۲۴۰	۴۰	۰/۶۸
سینزیا کیکاکسی و همکاران (۲۰)	۲۰۱۳	ایتالیا	۱۰۱	۴۵	۲	۸۳	۵۳	۱۱	۰/۵۳

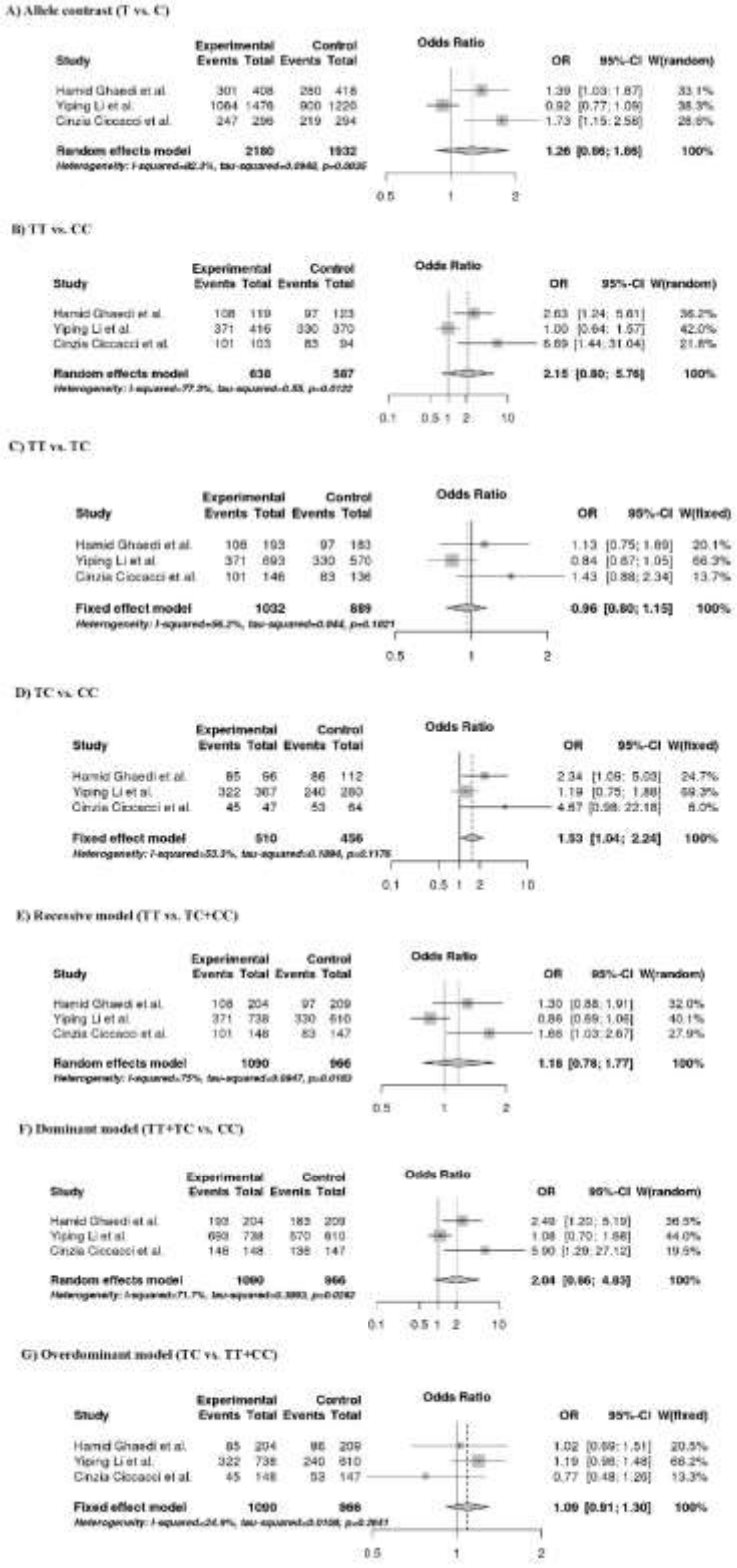
* تعادل هاردی واینبرگ



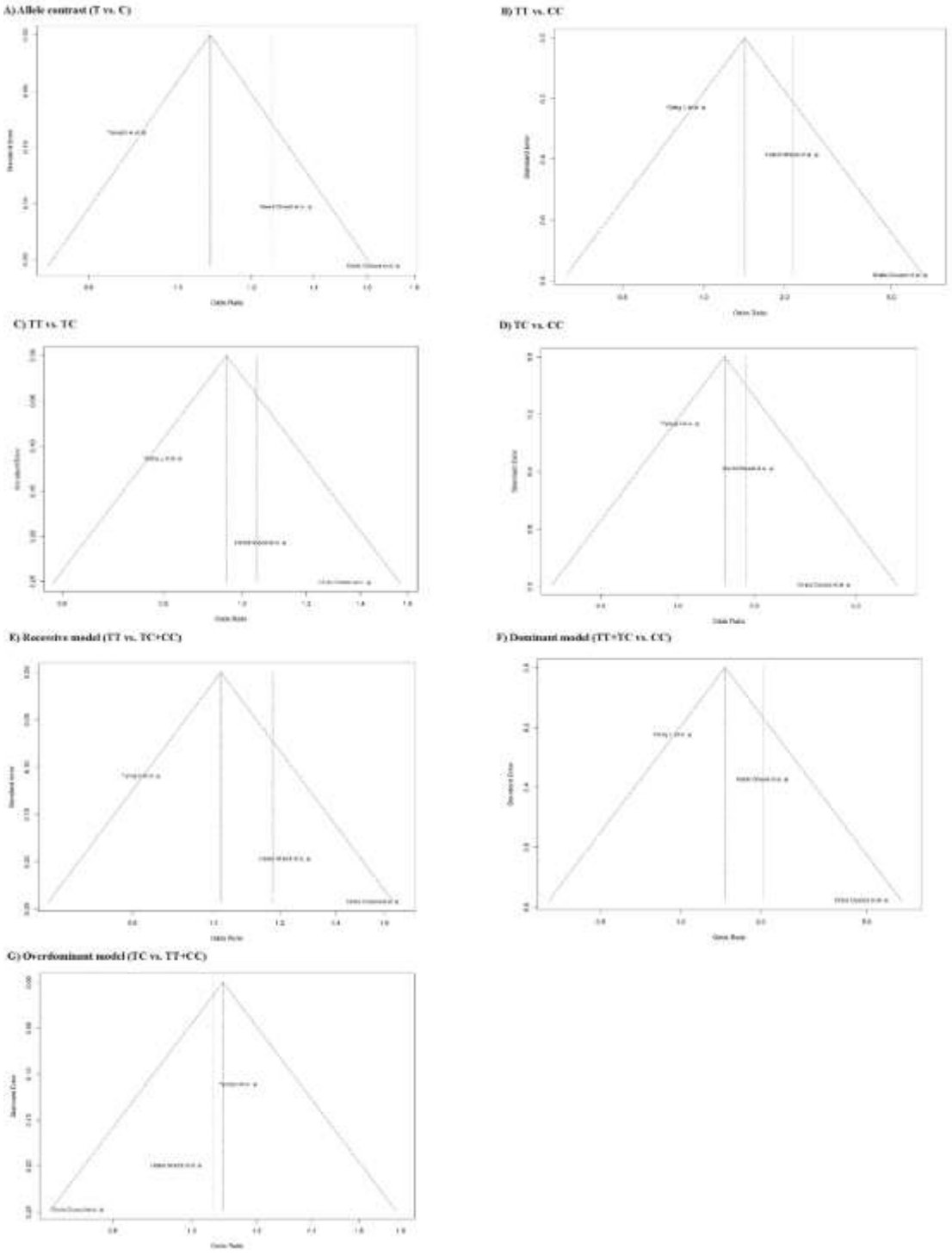
شکل ۱: نمودار Forest به منظور بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs290164 G>C با T2D



شکل ۲: نمودار Funnel به منظور بررسی سوگرایی انتشار در مدل‌های مختلف ژنتیکی rs290164



شکل ۳: نمودار Forest به منظور بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs895819 با T2D



شکل ۴: نمودار Funnel به منظور بررسی سوگرایی انتشار در مدل‌های مختلف ژنتیکی rs895819

بحث

چندین مطالعه به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های موجود در محل ژن‌های کد کننده miR-146a و miR-27a با T2D پرداخته‌اند(۱۵ و ۱۰). وارینت rs2910164 می‌تواند باعث کاهش بیان miR-146a بالغ و در نتیجه تغییر در کیفیت بازدارندگی آن بر ژن‌های هدف در مسیر TLR4 و مسیرهای مولد سیتوکین شود(۱۷). علاوه بر این نشان داده شده است که وجود آلل C مربوط به rs895819 می‌تواند با تغییر میزان بیان miR-27a باعث رفع اثر مهاری این miRNA بر ژن‌های هدف خود شود(۱۸). تاکنون ارتباط بین این دو پلی‌مورفیسم با T2D در چند مطالعه مورد بررسی قرار گرفته شده است(۲۰ و ۱۹، ۱۷، ۱۵)، هر چند که نتایج ارائه شده متناقض بوده‌اند. بر همین اساس در مطالعه متاآنالیز پیش‌رو به منظور دست‌یابی به یک برآورد صحیح‌تر، به بررسی ارتباط بین وارینت‌های MiR146a-rs290164 G>C و miR-27a rs895819 T>C با T2D پرداخته شد.

در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم miR-146a rs2910164 و با T2D در پنج مدل مختلف ژنتیکی شامل مدل‌های آللی، مغلوب، غالب، over-dominant و co-dominant بررسی شد. نتایج ما نشان داد که ارتباط معناداری بین وارینت های miR-146a rs2910164 و miR-27a rs895819 با T2D وجود ندارد.

متاآنالیز یک روش آماری برای ترکیب نتایج حاصل از پژوهش‌های مستقل به منظور ارایه یک برآورد دقیق از اندازه اثر و افزایش قدرت آماری است. این نوع پژوهش‌ها به ویژه زمانی که قدرت مطالعه اولیه به دلیل اندازه کوچک حجم نمونه آن پایین می‌باشد حایز اهمیت است(۲۴ و۲۳). علاوه بر این پژوهش‌های متاآنالیزی از طریق شناسایی ناهمگنی در میان بررسی‌های آنالیز شده و نیز آنالیز تفاوت‌های موجود در آنها، مشکلات مرتبط با پژوهش‌های بررسی کننده ارتباط ژنتیکی با بیماری‌های مختلف را حل می‌نماید(۲۵ و۲۳).

T2D یک بیماری پیچیده و چندعلتی است که تحت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی نظیر؛ رژیم غذایی، فعالیت بدنی و چاقی قرار می‌گیرد(۳). یکی از مؤثرترین راهکارها برای شناسایی ژن‌های دخیل در یک بیماری استفاده و به کارگیری آنالیز ژنتیکی است. در این پژوهش‌ها از مارکرهای ژنتیکی چند شکلی متعدد برای شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با بیماری استفاده می‌شود. مارکرهای چندشکلِ متعددی در ژنوم انسان یافت می‌شود، اما در این میان SNPها بیشترین کاربرد و کارایی را برای شناسایی مناطق مرتبط با بیماری در ژنوم انسان از خود نشان داده‌اند(۴). SNPها در مناطق مختلف ژنوم به خصوص در نواحی غیر کُد کننده آن مانند مناطق کُد کننده miRNAها یافت می‌شوند. پژوهش‌های مختلف گزارش داده‌اند که وجود SNPها در پیش‌سازهای miRNAها، با تحت تأثیر قرار دادن پردازش این مولکول‌ها باعث تغییر در بلوغ و میزان بیان آنها می‌شوند(۱۶ و ۵).

تاکنون ارتباط بین پلیمورفیسم‌های rs2010164 و rs895819 با T2D در چندین پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفته است، هر چند که نتایج ارایه شده متناقض بوده‌اند. علی‌پور و همکاران در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ منتشر گردید نشان دادند که وجود آلل C در rs2010164 با T2D ارتباط معنی‌داری دارد(۱۰). مطابق با همین یافته در سال ۲۰۱۵، ییپینگلی و همکاران ارتباط این پلی‌مورفیسم با بروز دیابت را در یک جمعیت چینی شامل ۷۳۸ بیمار مبتلا به T2D و ۶۱۰ فرد غیردیابتی بررسی نمودند. آنها نشان دادند که وجود آلل C ممکن است شانس ابتلا به T2D را افزایش دهد(۲۶). با وجود این، در دو مطالعه دیگری که در این زمینه منتشر گردیده است ارتباطی بین rs2910164 و شانس ابتلا به T2D یافت نشد(۲۰ و ۱۹). در ارتباط با پلی‌مورفیسم‌های ژن miR-27a نیز، مطالعه قائدی و همکاران(۱۵) و کیکاکسی و همکاران(۲۰) نشان دادند که آلل C نقش محافظتی در برابر ابتلا به T2D ایفا می‌کند. با وجود این وَنگ و همکاران در مطالعه‌ای که جمعیت هدف آن افراد چینی از نژاد هان (Han) بود، همراهی چشم‌گیری بین آللها و ژنوتیپ‌های مختلف rs895819 با بیماری T2D یافت نکردند(۱۹).

برخی از محدودیت‌ها در متاآنالیز کنونی وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد؛ اول، نتیجه به دست آمده بر اساس تعداد کمی از پژوهش‌ها بود. بنابراین، این عامل ممکن است یافته‌های مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد. دوم، به دلیل این که پژوهش‌های اندکی پیرامون ارتباط وارینت‌های مربوط به miR-146a و miR-27a با عوارض ناشی از دیابت وجود دارد امکان بررسی ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها با دیابت نفروپاتی یا سایر عوارض مرتبط با دیابت مقدور نبود.

نتیجه‌گیری

در خاتمه، این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم rs2910164 miR-146a و با T2D در پنج مدل مختلف ژنتیکی شامل مدل‌های آللی، مغلوب، غالب، over-dominant و co-dominant بررسی نمود. یافته‌های حاصل از متاآنالیز پیش‌رو بیان داشت که در هیچ کدام از مدل‌های ژنتیکی بررسی شده ارتباط معنی‌داری بین وارینت‌های rs895819 و rs2010164 با T2D به دست نیامد. برای دستیابی به یک مطالعه متاآنالیزی قوی‌تر در این زمینه، هم‌چنان نیاز به انجام پژوهش‌های بالینی در جمعیت‌های بزرگتر انسانی و با تنوع قومیتی بیشتر می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله با کمک اعضای کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و بدون حمایت مالی انجام شد.

REFERENCES

1.Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature Medicine 2017; 23(7): 804.
2.Cho N, Shaw J, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes J, Ohlrogge A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice 2018; 138: 271-81.
3.Prasad R, Groop L. Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. Genes 2015; 6(1): 87-123.
4.Läll K, Mägi R, Morris A, Metspalu A, Fischer K. Personalized risk prediction for type 2 diabetes: the potential of genetic risk scores. Genetics in Medicine 2017; 19(3): 322.
5.Moszyńska A, Gebert M, Collawn JF, Bartoszewski R. SNPs in microRNA target sites and their potential role in human disease. Open Biology 2017; 7(4): 1700-19.
6.Husakova M. MicroRNAs in the key events of systemic lupus erythematosus pathogenesis. Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc 2016; 160(3): 327-342
7.Srivastava K, Tyagi K. Single nucleotide polymorphisms of microRNA in cardiovascular diseases. Clinica Chimica Acta 2018; 478: 101-10.
8.Alipoor B, Meshkani R, Ghaedi H, Sharifi Z, Panahi G, Golmohammadi T. Association of miR146a rs2910164 and miR-149 rs2292832 Variants with Susceptibility to Type 2 Diabetes. Clinical Laboratory 2016; 62(8): 1553-61.
9.MacFarlane LA, R Murphy P. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. Current Genomics 2010; 11(7): 537-61.
10.Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, Torkamandi S, Saffari S, Iranpour M, et al. Association of miR-146a expression and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. International Journal of Molecular and Cellular Medicine 2017; 6(3): 156.
11.Jiang S, Hu Y, Deng S, Deng J, Yu X, Huang G, et al. miR-146a regulates inflammatory cytokine production in Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated B cells by targeting IRAK1 but not TRAF6. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease 2018; 1864(3): 925-33.
12.He X, Jing Z, Cheng G. MicroRNAs: new regulators of Toll-like receptor signalling pathways. BioMed Research International 2014.
13.Ba S, Xuan Y, Long ZW, Chen HY, Zheng SS. MicroRNA-27a promotes the proliferation and invasiveness of colon cancer cells by targeting SFRP1 through the Wnt/β-catenin signaling pathway. Cellular Physiology and Biochemistry 2017; 42(5): 1920-33.
14.Yao F, Yu Y, Feng L, Li J, Zhang M, Lan X, et al. Adipogenic miR-27a in adipose tissue upregulates macrophage activation via inhibiting PPARγ of insulin resistance induced by high-fat diet-associated obesity. Experimental Cell Research 2017; 355(2): 105-12.
15.Ghaedi H, Tabasinezhad M, Alipoor B, Shokri F, Movafagh A, Mirfakhraie R, et al. The pre-mir-27a variant rs895819 may contribute to type 2 diabetes mellitus susceptibility in an Iranian cohort. Journal of Endocrinological Investigation 2016; 39(10): 1187-93.
16.Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences 2008; 105(20): 7269-74.
17.Alipoor B, Ghaedi H, Meshkani R, Omrani M, Sharifi Z, Golmohammadi T. The rs2910164 variant is associated with reduced miR-146a expression but not cytokine levels in patients with type 2 diabetes. Journal of Endocrinological Investigation 2018; 41(5): 557-66.
18.Sun Q, Gu H, Zeng Y, Xia Y, Wang Y, Jing Y, et al. Has-mir-27a genetic variant contributes to gastric cancer susceptibility through affecting miR-27a and target gene expression. Cancer Science 2010; 101(10): 2241-7.
19.Wang TT, Chen YJ, Sun LL, Zhang SJ, Zhou ZY, Qiao H. Affection of single-nucleotide polymorphisms in miR-27a, miR-124a, and miR-146a on susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Chinese Han people. Chinese Medical Journal 2015; 128(4): 533.
20.Ciccacci C, Di Fusco D, Cacciotti L, Morganti R, D'Amato C, Greco C, et al. MicroRNA genetic variations: association with type 2 diabetes. Acta Diabetologica 2013; 50(6): 867-72.
21.Lee YH. Meta-analysis of genetic association studies. Annals of laboratory Medicine 2015; 35(3): 283-7.
22.Thakkinstian A, McElduff P, D'Este C, Duffy D, Attia J. A method for meta-analysis of molecular association studies. Statistics in Medicine 2005; 24(9): 1291-306.

23.Munafo MR, Flint J. Meta-analysis of genetic association studies. TRENDS in Genetics 2004; 20(9): 439-44.
24.Martorell-Marugan J, Toro-Dominguez D, Alarcon-Riquelme ME, Carmona-Saez P. MetaGenyo: a web tool for meta-analysis of genetic association studies. BMC Bioinformatics 2017; 18(1): 563.
25.Nakaoka H, Inoue I. Meta-analysis of genetic association studies: methodologies, between-study heterogeneity and winner's curse. Journal of Human Genetics 2009; 54(11): 615.
26.Li Y, Zhang Y, Li X, Shi L, Tao W, Shi L, et al. Association study of polymorphisms in miRNAs with T2DM in Chinese population. International Journal of Medical Sciences 2015; 12(11): 875.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

The Association of *MiR-146a* and *MiR-27a* Gene Variants with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis

Karimpour A[1], Mazare AM[1], Hadianpour SH[1], Molla Agha Zarandi M[2], Hosseini M[1], Alipoor B[3*]

[1]Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, [2]Ministry of Health and Medical, Tehran, Iran, [3]Department of Laboratory Sciences, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Received: 20 Jun 2019 Accepted: 14 Jan 2020

Abstract

Background & aim: Several studies have examined the link between existing polymorphisms in the coding *miR-146a* and *miR-27a* genes with type 2 diabetes, although the results presented were inconsistent. Accordingly, in the present meta-analysis study, in order to obtain a more accurate estimate, the relationship between MiR146a-rs290164 G> C and miR-27a rs8955819 T> C with T2D was investigated.

Methods: To conduct this review study, studies were selected by searching the electronic databases of PubMed, Google Scholar, Scopus, and Science direct until June 6, 2017. A total of 2,069 diabetics and 1,907 healthy subjects entered the meta-analysis to assess the association of rs2910164 and 1090 diabetics and 966 controls to assess the association of rs895819 with type 2 diabetes with an OR chance ratio of 95% confidence interval.

Results: In the present study, the relationship between polymorphism miR-146a rs2910164 and T2D in five different genetic models including allelic, defeated, dominant, over-dominant and co-dominant models was investigated. No significant relationship was observed between miR-146a rs2910164 and miR-27a rs895819 variants with T2D (P> 0.05). There was also no evidence of diffusion bias in the various genetic models studied was observed (P Egger, s test> 0.05).

Conclusion: The present meta-analysis indicated that there was no significant relationship between the variants studied with T2D. To confirm these results, more research is needed in populations with higher sample size and greater geographical diversity.

Keywords: Rs2910164, Rs895819, Type 2 Diabetes, Meta-Analysis

[*]**Corresponding author:** Alipoor B, Department of Laboratory Sciences, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
Email: behnam.alipour@yums.ac.ir.

Please cite this article as follows:
Karimpour A, Mazare AM, Hadianpour SH, Molla Agha Zarandi M, Hosseini M, Alipoor B. The Association of *MiR-146a* and *MiR-27a* Gene Variants with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Armaghane-danesh 2020; 25(2): 225- 239.