مقاله پژوهشی

همراهی پلی مورفیسم جایگاه ۱۳۷ در پروموتور ژن اینترلوکین- ۱۸ با دیابت ملیتوس نوع یک در جمعیت آذربایجان شرقی

محمد رهبانی نوبر: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران، نویسنده رابط:
E-mail: rahbanim@hotmail.com

علی رضایی: گروه پاتوبیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، ، تبریز، ایران
ستار بزاز دهخوارقانی: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، اهر، ایران
ناصر آقامحمدزاده: گروه اندوکرینولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۵/۱ **پذیرش**: ۹۱/۶/۱۴

چکیده

زمینه و اهداف: اینترلوکین-۱۸ (IL-18) نقش کلیدی در بیماری‌های اتو ایمیون، التهابی و عفونی دارد و سطوح بالای آن در مراحل بدون تظاهرات بالینی دیابت ملیتوس نوع ۱ نیز گزارش شده است. در این مطالعه کثرت یکی از پلی مورفیسمهای تک نوکلئوتیدی در پروموتور ژن IL-18 در جایگاه ۱۳۷- که با تغییر در اتصال فاکتور نسخه برداری، در فعالیت ژن IL-18 موثر واقع می شود در افراد مبتلا به بیماری دیابت ملتیوس نوع ۱ مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه (توصیفی – مقایسه‌ای) ۱۰۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ (۳۳ مؤنث و ۷۱ مذکر) با میانگین سن ۱۰/۸± ۱۹ سال به عنوان گروه بیمار و ۹۲ نفر افراد به ظاهر سالم که از لحاظ جنس و سن با بیماران همتا سازی شده و بدون سابقه فامیلی دیابت و بیماریهای اتوایمیون بودند به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در موقعیت ۱۳۷- (G/C) در ناحیه پروموتور ژن IL-18 بوسیله Allele Specific PCR انجام گرفت.

یافته‌ها: توزیع ژنوتیب بطور قابل توجهی ما بین گروه بیمار و گروه کنترول متفاوت بود (P=۰/۰۳۸). اختلاف در افزایش در ژنوتیپ‌های GG و یک کاهش در ژنوتیپ‌های CG منعکس بود.

نتیجه‌گیری: نتایج ممکن است همراهی ما بین دیابت نوع ۱ و پلی مورفیسم در پروموتور ژن IL-18 در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ را در افراد آذربایجان‌شرقی پیشنهاد کنند.

کلید واژه‌ها: IL-18، پلی مورفیسم ۱۳۷، ژن IL، ۱۸، دیابت نوع I

مقدمه

دیابت نوع ۱، یک بیماری خود ایمنی است که بوسیله انهدام سلولهای بتا پانکراس مشخص می‌شود و هر دو عوامل ژنی و محیطی در پاتوژن آن نقش دارند (۳-۱). استعداد به بیماری دیابت نوع ۱ ارثی است ولی شیوه توارث پیچیده بوده و ناشناخته است. بزرگترین سهم ژنی از ژنهای اصلی کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ می‌باشد. اجزاء MHC برای حدود ۳۵ درصد استعداد ژنی نسبت به این بیماری پاسخگو است (۴). همراهی‌های اولیه مابین دیابت نوع ۱و MHC برای آنتی ژن-های A1-B8 و B15 طبقه HLA شرح داده شده است. با پیدایش سرولوژی کلاس II همراهی‌های نزدیکتری با HLA-DR با کثرت افزایش یافته DR3 و DR4 و کثرت کاهش یافته DR2 در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ مشاهده شده است (۵). همراهی مابین دیابت نوع ۱ و آلل‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی ژن‌های HLA-DQ AI و HLA-DQB در بین جمعیت بخوبی شناخته شده است (۶). این‌ها

Archive of SID

www.SID.ir

بهترین مارکر ژنی انفرادی برای دیابت نوع ۱ هستند. این ژنها بوسیله یک اسیدآمینه غیر از اسپارتات در موقعیت ۵۷ ملکول DQB (کد شده بوسیله DQB1) و یک آرژنین در موقعیت ۵۲ ملکول DQX (کد شده بوسیله ژن IQAI) مشخص می‌شوند (۶).

به استثنای موارد بسیار نادر، دیابت نوع ۱ فقط در افراد مستعد از نظر ژنی مشاهده می‌شود. اما فقط ۳۰-۲۰ درصد آنهایی که استعداد ژنی دارند دچار بیماری می‌شوند. شروع و پیشرفت انهدام سلول B احتمالاً بوسیله عوامل محیطی، ویروس، سموم و غذا معین می‌شود که به همه آنها در مقالات مختلف اشاره شده است.

اخیراً گزارش شده (۷) که سطوح سرمی IL-18 در مرحله بدون تظاهر بالینی دیابت نوع ۱ در خویشاوندان درجه یک بیماران دیابت نوع ۱ افزایش می‌یابد. IL-18 که بطور فراوان بوسیله منوسیت‌ها وماکروفاژها ترشح می‌شود یک سیتوکائین با ویژگی متعدد (pkiotropic) است که در تنظیم ایمنی ذاتی و اکتسابی شرکت نموده و نقش کلیدی را در بیماریهای اتوایمن، التهابی و عفونی بازی می‌کند (۸). IL-18 بعنوان یک عامل پیش التهابی عمل کرده و همراه با IL-12 پاسخ لنفوسیت Th1 را بوسیله القاء تولید گاما-انترفرون (IFN-γ) توسعه داده، فعالیت سلولهای NK را تعدیل نموده، فاکتور نکروز آلفا و تولید IL-1 بوسیله ماکروفاژها را سبب گردیده، بیان ملکولهای چسبنده را افزایش و تولید نیتریک اسید در منطقه التهاب را القاء می‌کند (۹).

نقش IL-18 در دیابت اتوایمن در مدل حیوانی اولین بار بوسیله Rothe و همکاران (۱۰) گزارش شده‌اند. آنها مشاهده کردند که افزایش تولید mRNAIL-18 بوسیله ماکروفاژها با افزایش سطوح IFN-γ دنبال شده و موجب یک مرحله فعال دیابت اتوایمن در موش NOD می‌گردد (۱۰)، اخیراً نشان داده شده در دوره انسولیت (Insulitis) IL-18 بوسیله سلولهای B پانکراس نیز تولید می‌شود که سبب القاء بیشتر التهاب می‌گردد (۱۱). از طرف دیگر نشان داده شده تجویز وریدی IL-18 به موش‌های NOD توسعه دیابت را احتمالاً بوسیله فرونشانی فعالیت‌های پیش التهابی سیستم ایمنی ذاتی کاهش می‌دهد (۱۲).

دیابت نوع ۱ در انسان نیز یک بیماری بواسطه لنفوسیت Th1 بوده و عوامل ژنی و محیطی نقشی در بیماری‌زایی آن دارند. مطالعات بسیار کمی در مورد نقش پلی‌مورفیسم‌پروموتورIL-18 در ایجاد استعداد نسبت به دیابت نوع۱ در انسان به عمل آمده است. لکوس ژن IL-18 در q22.2-q23.311 قرار گرفته و چندین پلی-مورفیسم در ناحیه پروموتور آن تعیین شده است (۱۳). جایگزینی G > C در موقعیت ۱۳۷- نشان داده شده که محل اتصال H4TF-1 را مختل می‌کند در حالی که تغییر C >A در موقعیت ۶۰۷- ممکن است محل اتصال یک عنصر حساس به c.AMP را مختل کند. این تغییرات فعالیت نسخه‌برداری ژن IL-18 را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در مطالعات مختلف همراهی تغییرات ژن IL-18 با بیماریهای ایمنی و التهابی شامل بیماری قلبی و عروقی (۱۴) دیابت نوع ۱ (۱۵) و بیماری آلزایمر (۱۶) گزارش شده است.

نظر به اینکه IL-18 یک سیتوکاین پیش التهابی قوی بوده و با بروز دیابت در حیوانات همراه می‌باشد در این مطالعه کثرت پلی مورفیسم در پروموتور ژن IL-18 در دیابت نوع ۱ در آذربایجان شرقی (ایران) ارزیابی و با نتایج شاهد موردی بدست آمده از گروه کنترل مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه روی ۱۰۴ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ در آذربایجان شرقی- ایران انجام گرفته است. ۳۳ نفر از بیماران مونث و بقیه مذکر و میانگین سنی آنها ۱۰/۴±۱۹/۶ سال بود. بیماران براساس داده‌ها از کمیته دیابت آذربایجان‌شرقی با مساعدت متخصص اندوکرینولوژی انتخاب شدند. بیماران برای خونگیری به دپارتمان اندوکرینولوژی بیمارستان سینا در تبریز (ایران) دعوت شدند. تشخیص دیابت نوع ۱ مطابق ملاک معین شده توسط سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۸۵، وجود کتوزیس، BMI پایین و نیاز به درمان با انسولین (با میانگین سنی تشخیص ۵/۸ ± ۱۱/۴ سال) انجام گرفت. گروه کنترل شامل از ۹۲ فرد غیرمرتبط از آذربایجان شرقی (۲۹ مونث و بقیه مذکر) با میانگین سنی ۹/۳ ± ۲۲/۸ سال و بدون سابقه فامیلی دیابت یا سایر بیماریهای اتوایمن بودند. همه بیماران و افراد کنترل از هدف مطالعه اطلاع پیدا نمودند و از آنها و یا والدین آنها رضایت آگانه اخذ گردید.

نمونه‌گیری

از همه افراد مورد مطالعه حدود ۵ میلی‌لیتر خون در حالت ناشتا گرفته شد و در لوله حاوی EDTA اضافه گردید.

استخراج DNA

۳۰۰ میکرولیتر نمونه خون حاوی ضد انعقاد EDTA و ۹۰۰ میلی لیتر محلول سل لایزر را در میکروتیوب درب دار ریخته و ۶ بار سرو ته می‌نماییم. مدت ۱۲ دقیقه در دمای اطاق انکوبه و طی انکوباسیون میکروتیوب را سروته می‌کنیم. سپس میکروتیوب‌ها را در دور ۱۳۰۰۰g به مدت ۴۰ ثانیه سانتریفوژ می‌کنیم. مایع رویی را با احتیاط برمی‌داریم نموده تا رسوب سفید در ته میکروتیوب باقی بماند. لازم به ذکر است برای خون فریز شده چندین مرتبه شستشو انجام می‌گیرد. جهت باز شدن کامل رسوب سفید میکروتیوب را مدت ۱۵ ثانیه در ورتکس قرار می‌دهیم.

بر روی رسوب ۳۰۰ میکرولیتر محلول لیز هسته اضافه کرده و چندین مرتبه با پیپت کردن آن را مخلوط می‌کنیم. مایع باید به حالت ویسکوز درآید. مقدار ۱/۵ میکرولیتر محلول RNase اضافه و ۵ بار سروته می‌کنیم و سپس در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد مدت ۱۵ دقیقه انکوبه می‌کنیم. در مرحله بعد ۱۰۰ میکرولیتر محلول رسوب پروتئین اضافه کرده و مدت ۲۰ ثانیه میکروتیوب را ورتکس می‌کنیم. میکروتیوب را مدت ۵ دقیقه در دور ۱۳۰۰۰gسانتریفوژ می‌کنیم یک رسوب تیره پروتئینی باید دیده شود. مایع رویی را به میکروتیوب تمیز حاوی ۳۰۰ میکرولیتر محلول ایزوپروپانول منتقل می‌کنیم و به آرامی میکروتیوب را سروته می‌کنیم تا اینکه رشته‌های سفید DNA دیده شود. مایع

Archive of SID

www.SID.ir

رویی را حذف کرده و سپس به مقدار ۳۰۰ میکرولیتر اتانول ۷۰ درصد اضافه می‌کنیم و به آرامی چندین بار میکروتیوب را سروته می‌نماییم. میکروتیوب را در دور ۱۳۰۰۰g بمدت ۳ دقیقه سانتریفوژ می‌کنیم. سپس اتانول را با بکارگیری سمپلر از میکروتیوب حذف و مدت ۱۰ دقیقه در روی دستمال کاغذی تمیز خشک می‌کنیم. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر محلول هیدراسیون DNA را به میکروتیوب اضافه می‌کنیم و در حرارت ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت انکوبه و در طی زمان انکوباسیون به صورت دوره‌ای میکروتیوب را بهم می‌زنیم. میکروتیوب حاوی DNA استخراج شده را در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره می‌کنیم.

برای بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراج شده از روش اسپکتروفتومتری استفاده گردید.

بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراج شده

لازمه یک PCR موفق داشتن DNA خالص به مقدار معین است. جهت بررسی کیفیت و کمیت DNA استخراج شده می‌توان از دو روش معمولی اسپکتروفتومتری و الکتروفورز استفاده کرد که در این مطالعه از روش اسپکتروفتومتری استفاده شد.

تعیین غلظت DNA با روش اسپکتروفتومتری

غلظت DNA با استفاده از جذب نوری در طول موج ۲۶۰ نانو متر و از رابطه زیر به دست می‌آید:

ضریب رقت ×۵۰× جذب در ۲۶۰ نانومتر =غلظت DNA در محلول برحسب ۱ µg/ml OD260 برابر معادل با ۵۰ میکروگرم در میلی لیتر DNA دو رشته ای می‌باشد.

کیفیت DNA نیز با استفاده از این روش قابل بررسی است یعنی میزان ناخالصی ناشی از پروتئین را هم می‌توان با استفاده از جذب نوری آن در طول موج ۲۸۰ نانومتر اندازه گیری کرد و سپس با استفاده از فرمول زیر میزان خلوص DNA را بدست آورد:

نسبت جذبی =جذب در ۲۸۰ نانومتر/ جذب در ۲۶۰نانومتر، هر چه این نسبت به ۱/۹-۱/۷ نزدیکتر باشد شدت ناخالصی DNA با پروتئین‌ها و RNA کمتر است نسبت بیشتر از ۱/۹ بیانگر وجود ناخالصی با RNA م و نسبت، کمتر از ۱/۷ بیانگر وجود ناخالصی با پروتئین‌ها می‌باشد.

پلی مورفیسم‌پروموتور ژن IL-18 :

SNP در موقعیت ۱۳۷- در ناحیه پروموتور ژن IL-18 انسانی قرار گرفته در کروموزوم q22.2-q22.311 بوسیله روش Sequence-specific PCR با بکارگیری DNA ژنومی جدا شده از خون محیطی انجام گرفت (۱۷). برای PRC اختصاصی موقعیت ۱۳۷- پرایمر reverse (۱۳۷-5′ ;R) و دو پرایمر Forward (3′AGGAGGGCAAAATGCACTGG-FG; 5′-۱۳۷-) با ترادف اختصاصی: (3′CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAG-FC; ۱۳۷-) و (3′′5′-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAAC-) برای فزونی محصول BP-۲۶۱ بکار برده شد. یک‌پرایمر Forward کنترل- ۱۳۷ (3′CTRL;CCAATAGGACTGATTATTCCGCA) برای فزونی (amplify) قطعه bp-۴۴۶ پوشاننده محل پلی‌مورفیک بعنوان کنترل فزون‌سازی مثبت فاصله گذاری بکار گرفته شد. پرایمرها با بکارگیری primer 3 (/software:(http://frodo.wi.mit.edu/primer3 طراحی شدند.

PCR در حجم µl ۱۰ حاوی ۰/۵µM از یک پرایمر با ترادف اختصاصی -R۱۳۷، µM۰.۳ ، -۱۳۷ CTRL، ۱۰ mM تریس - هیدروکلریک اسید با PH=8.3، ۵۰ mMKCl ، ۱ mM $MgCl_2$، ۲۰۰ µMdNTP$_s$، Amphitag Tag Polymerase1.5 U (Perkin-Elmer, Foster City. C.A.USA) ، و ۵۰ نانو گرم DNA ژنومیک.

شرایط سایکلینیق ۲ دقیقه در ۹۴°C بوده که بدنبال آن ۵ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در ۹۴°C، ۶۰ ثانیه در ۶۸°C و ۲۵ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در ۹۴°C، ۲۰ ثانیه در ۶۲°C و ۴۰ ثانیه در ۷۲°C بود.

همه محصولات PCR در ژل آگاروز ۲ درصد از هم جدا بوسیله اتیدیوم‌بروماید رنگ آمیزی شدند.

آنالیز آماری

آزمون X^2 (کای اسکوئر) برای بررسی اختلاف در توزیع آلل ها و ژنوتیپ‌ها مابین گروه‌های مطالعه شده بکار گرفته شد. در این مطالعه کلیه آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS.15 انجام شد. در این مطالعه $P \leq ۰/۰۵$ ازلحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

این مطالعه در روی ۱۰۴ بیمار دیابتی از آذربایجان‌شرقی انجام گرفت که ۳۳ نفر آنها مونث و ۷۱ نفر مذکر بودند. میانگین سنی بیماران ۱۰/۴ ± ۱۹/۶ بود. گروه شاهد در این بررسی شامل ۹۲ نفر بود که ۲۹ نفر آنها مونث و ۷۳ نفر آنها را افراد مذکر تشکیل می‌داد. میانگین سنی گروه شاهد ۹/۳ ± ۲۲/۸ سال بود.

کثرت آلل ژن -۱۳۷ در موقعیت -۱۳۷ C/G در بیماران با دیابت نوع ۱ و گروه کنترل در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. اختلاف قابل توجهی در توزیع آلل‌ها در موقعیت -۱۳۷ بین بیماران و گروه شاهد مشاهده گردید. کثرت آلل G در موقعیت -۱۳۷ در بیماران بیشتر از افراد کنترل بود (**P=۰/۰۳۹۵**).

کثرت ژنوتیپ ژن IL-18 در موقعیت‌های -۱۳۷ C/G در بیماران با دیابت نوع ۱ و افراد کنترل در جدول ۲ نشان داده شده است. کثرت ژنوتیپ‌ها در موقعیت -۱۳۷ بطور قابل توجهی ما بین بیماران و گروه کنترل متفاوت بود. اختلاف در افزایش ژنوتیپ GG و کاهش در ژنوتیپ CC در موقعیت -۱۳۷ منعکس بود. این اختلاف افزایش قابل توجهی را در ژنوتیپ GG (**P=۰/۰۳۷**) در موقعیت -۱۳۷ نشان داد.

جدول ۱: توزیع آللی ژن اینترلوکین- ۱۸ در جایگاه نوکلئوتیدی ۱۳۷C/G- در بیماران و کنترول

آلل	دیابت نوع ۱ (٪) تعداد	کنترل (٪) تعداد	P
آلل G۱۳۷-	۶۹(۶۵/۹)	۷۱(۷۶/۹)	۰/۰۳۹۵
آلل C۱۳۷-	۳۵(۳۴/۱)	۲۱(۲۳/۱)	-

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۲: فراوانی ژنوتیب اینترلوکین ۱۸- در جایگاه ۱۳۷C/G- در بیماران و کنترل

ژنوتیپ	دیابت نوع ۱ (٪) تعداد	کنترل (٪) تعداد	P	X^2
GG ۱۳۷-	۳۱(۵۹/۵)	۱۹(۴۱/۲)	٪۳۸	٪۵۶
GC ۱۳۷-	۱۴(۲۶/۹)	۱۷(۳۶/۹)	٪۴۱۲	٪۴۹
CC ۱۳۷-	۷(۱۳/۶)	۱۰(۲۱/۰۹)	٪۳۶۱	٪۴۲

بحث

در این مطالعه ما نشان دادیم که پلی مورفیسم ژن IL-18 با مستعد شدن به دیابت نوع ۱ همراه می‌گردد. IL-18 یک سیتوکائین پیش‌التهابی قوی است. نشان داده شده که سطح IL-18 در مرحله بدون تظاهرات بالینی دیابت نوع ۱ در خویشاوندان بیماران که اتو آنتی‌بادی مثبت علیه سلولهای جزیره دارند افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که IL-18 می‌تواند در بیماری‌زایی دیابت نوع ۱ نقش داشته باشد (۱۸). مطالعات کمی درمورد نقش پلی مورفیسم-پروموتور IL-18 در استعداد به دیابت نوع ۱ در انسان وجود دارد بنابراین ما تصمیم گرفتیم نقش آنرا در کاندیدا بودن برای دیابت نوع ۱ مطالعه کنیم چون که همراهی ژنی مابین IL-18 و انسولیت منهدم کننده در مدل حیوانی دیابت اتو ایمن گزارش شده است (۱۹). بعلاوه نشان داده شده است که IL-18 در همیاری با IL-12 نسخه برداری RNA پیامبر IFN-8 را افزایش می‌دهد.

در این مطالعه داده‌های ما نشان داد که ژنوتیپ GG در جایگاه ۱۳۷- ناحیه پروموتور ژن IL-18 در دیابت نوع ۱ بطور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل می‌باشد. دو پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در جایگاه ۶۰۷- و ۱۳۷- می‌توانند پروموتور ژن IL-18 را تحت تأثیر قرار دهند چونکه پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در جایگاه ۶۰۷- ممکن است محل اتصال یک عنصر حساس به c.AMP را مختل کند و پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در جایگاه ۱۳۷- محل اتصال فاکتور هسته‌ای H_4IF-I را تغییر دهد (۲۰). بدین ترتیب امکان دارد فعالیت بالاتر پروموتور ژن IL-18 بیان IL-18 را افزایش داده و منجر به زیاد شدن سلولهای T تولیدکننده IFN-γ گردد (۲۱).

بیماری اتو ایمن همراه شده با پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی اساساً در گروه‌های نژادی مختلف تغییر می‌کند و اطلاع از این اختلافات در فهم بهتر مکانیسم‌های پاتولوژیک پلی‌مورفیسم مهم می‌باشد (۲۲). بطورکلی اروپایی‌های قفقازی به عنوان ذخیره ژنی هموژن در نظر گرفته شده‌اند ولی تغییرات خیلی زیاد در ژن اروپایی‌ها و افراد نسبتاً نزدیک به آنها نشان داده شده و تغییرات کثرت آلل در آنها وجود دارد (۲۳). پلی‌مورفیسم در ناحیه پروموتور ژن IL-18 ممکن است فعالیت نسخه‌برداری و بدین ترتیب سطح بیان سیتوکائین را تغییر و تحت تأثیر قرار دهد (۱۷). سطوح پائین قابل توجه IL-18 در بیماران دیابتی ژنوتیپ-۱۳۷ CC در مقایسه با ژنوتیپ‌های CG+GG گزارش شده است (۲۴). نتایج این تحقیق که نشان دهنده افزایش کثرت آلل G و افزایش کثرت ژنوتیپ GG در دیابت نوع ۱ می‌باشد با گزارش ذکر شده در بالا موافقت دارد. همراهی مابین پلی مورفیسم‌پروموتور ژن IL-18 و دیابت نوع ۱ در بیماران ژاپنی نیز گزارش شده است و آنها نشان دادند که هاپلوتیپ ۱ (C/-137G۶۰۷-) در ناحیه پروموتور ژن IL-18 اثر مستعدکنندگی در توسعه دیابت نوع ۱ در جمعیت ژاپنی دارد (۲۵). اخیراًSzeszko و همکاران (۲۶) همراهی قابل توجهی را در جمعیت انگلستان بین پلی‌مورفیسم IL-18 و دیابت نوع I مشاهده نکردند.

تناقض در نتایج مطالعات مختلف را می‌توان به دو روش توضیح داد. یکی ممکن است به سبب تأثیر سایر عوامل ژنی و محیطی باشد که به احتمال در بین دو نژادها می‌تواند متفاوت باشد و توضیح دیگر می‌تواند این باشد که لوکوس ژن IL-18 در کروموزوم ۱۱ $q^{22.2}$-$q^{22.3}$ علیرغم همراهی پلی‌مورفیسم‌های IL-18 با دیابت نوع ۱ در مطالعات بالا (۱۵ و ۲۵) ممکن است ناحیه اصلی مستعدکننده دیابت نوع ۱ نباشد. بنابراین تعجب آور نیست که چرا در برخی مطالعات پلی‌مورفیسم‌های IL-18 در دیابت نوع ۱ سهمی ندارد.

بطور خلاصه چنین استنتاج می‌شود که ژنوتیپ GG در جایگاه ۱۳۷-پروموتور ژن IL-18 ممکن است نقشی در مستعد شدن جمعیت آذربایجان‌شرقی به دیابت نوع ۱ داشته باشد ولی نقش واقعی پلی‌مورفیسم‌های پروموتور ژن IL-18 در ایجاد دیابت نوع ۱ باید با انتخاب حجم نمونه بالا بیشتر مورد تحقیق قرار گیرد.

References

1. Patterson CC, Dahlquist G, SolteszA. Is childhood-Onset type1 diabetes a wealth- related disease? An ecological analysis of European incidence rates. *Diabetologia* 2001; Supp3: 44.
2. Lonnrot M, korpela K, knip M, Ilonen J, Simell O. Entervirus infection as a risk factor for beta- cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: The finish Diabetes prediction and prevention study. *Diabetes* 2000; **6**: 1314-1318.
3. Kallmann BA, Lampeter EF, Hanifi- Moghaddam P, Hawa M. Cytokine secretion patterns in twins discordant for type 1 diabetes. *Diabetologia* 1999; **42**: 1080-1085.
4. Cordell HJ, Todd IA. Multi factorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 1995; **2**: 499-503.
5. Wolf E, Spencer KM, Cudworth AG. The genetic susceptibility to Type1 Cinsalin dependents diabetes: Analysis of the HLA-DR association. *Diabetologia* 1984; **24**: 224-230.
6. Told JA, Bell JI, McDevitt HD. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent mellitus. *Nature* 198; **329**: 599-604.
7. Nicoletti F, Congent I, DiMarco R, Special AM, Morinigo R. Serum levels of intern-gamma-inducing cytokine interleakin-18 are increased in individual at high risk of developing type1 diabetes. *Diabetologia* 2001; **44**: 309-311.

Archive of SID

www.SID.ir

8. MCInnes IB, Gracie IA, Leung BP. Interleukins 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000; **21**: 312-315.
9. Nakahira M, Ahn HJ, Park WR, GaoP, Tomura M, Park CS. Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN-& gene expression: IL-12- induced STATH contributes to IFN-& Promotor activation by up-regulating the binding activity of IL-18- induced activator protein1. *J Immune* 2002; **168**: 1146-1153.
10. Rothe H, ItoY, Kolb H. Disease resistant, NOD-related strains reveal checkpoints of immunoregulation in pancreas. *J Mal Med* 2001; **79**: 190-197.
11. Frigerio S, Hollander GA, Zumsteg U. Functional IL-18 is produced by primary pancreatic mouse islets and NIT-1 beta cells and participates in the progression towards destructive insulitis. *Horm Res* 2002; **57**: 94-104.
12. Rothe M, Hausmann A, Casteels K, Okamura H, Kurimoto M, Burkart V. IL-18 inhibits diabetes development in nonobese diabetic mice by counter regulation of Th1-depentent destructive insulin's. *J Immunol* 1999; **163**: 1230-1236.
13. Giedraitis V, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol* 2001; **112**(1-2): 146-152..
14. Liu W, Tang Q, Jiang H, Ding X. promoter polymorphism of interleukin-18 in angiographically proven coronary artery disease. *Angiology* 2009; **60**(2): 180-185.
15. Kretowsk A, Mironczuk K, Karpinska A, Bojaryn U. Interleakin-18 promoter polymorphisms in type1 diabetes. *Diabetes* 2002; **51**(11): 3347-3349.
16. Bossu P, Ciaramella A, Moro ML, Bellincampi L. Interleukin 18 gene polymorphisms predict risk and outcome of Alzheimer's disease.
17. Giedraitis V, He B, Hung WX, Hillerty J. Cloning and mutation analysis of human IL-18 promoter: possible role polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunal* 2001; **112**: 146-52.
18. Nicoletti F, Marco R, Magano K, Patti F, Reggio E. Increased serum levels of interleukin-18 in patients with multiple silerosis. Neurology 2001; **57**: 342-344.
19. Concannon P, KJ-Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B, Mitra M. A second- generation screen of the human genome for susceptibility to insulation-dependent diabetes mellitus natgenel 1998; **19**: 292-296.
20. Hernesniemi JA, Karhunen PJ, Rontu R, Ilveskoski E. Interleukin-18 promoter polymorphism associates with the occurrence of sudden cardiac death among Caucasian males: The helsink sudden death study. *Atherosclerosis* 2008; **196**(2): 643-649.
21. Marshall JD, Aste-Amazaga M, Olsen H, Trinchieri G. Regulation of human IL-18 mRNA expression. *Clin Immunol* 1999; **6**: 15-21.
22. Mori M, Yamada R, Kobayashi K, Kawaida R, Yamamoto K. Ethnic difference in allele frequency of autoimmune disease-associated SNPs. *J Hum Genet* 2005; **50**: 264-266.
23. Sokal RR, Harding RM, Oden NL. Spatial patterns of human gene frequencies in Europe. *Am J physanthropol* 1989; **80**: 267-294.
24. Arimitsu J, Hirano T, Higa S, Kawai M. IL-18 gene polymorphisms effect IL-18 production capability by monocytes, Biochem, Biophy. Res Common 2006; **324**(4): 1413-1416.
25. Ide A, Kawasaki E, Abiru N, Sun F, Kobayashi M, Fukushima T, Takahashi R, Kuwahara H, Kita A. Association between IL-18 gene promoter polymorphism and CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Japanese patients with type1 diabetes. *J Autoimmunity* 2004; **22**: 73-78.
26. Szeszko Js, Howson, MM, Cooper JD, Walker NM. Analysis of polymorphisms of interleukin-18 Gene in Type1 Diabetes and Hordy-Weinberg Equilibrium Testing. *Diabetes* 2006; **55**: 559-562.

Archive of SID

www.SID.ir