Original Article

An Investigation of the Relationship between PPP1R3 Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes

Soyar Sari[1], Golnar Sari[2]*

[1]*Department of Cellular & Molecular Sciences, Faculty of Advanced Sciences & Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
Soyar Sari, Department of Cellular & Molecular Sciences, Faculty of Advanced Sciences & Technology, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email:
sari.s@iaups.ac.ir

Received: 30 May, 2016

Accepted: 24 Jul, 2016

Abstract

Background and Objectives: *PPP1R3* is one of the genes confirmed to be associated with type 2 diabetes. This gene is located on the long arm of chromosome 7 and encodes protein phosphatase 1 (PP1), which has serine/threonine phosphatase activity. There is a polymorphic region in the 3'UTR region of this gene, which creates ARE1 and ARE2 alleles. The aim of this study was to determine the relationship between *PPP1R3* gene polymorphism and type 2 diabetes.

Methods: In this case-control study, 100 patients with type 2 diabetes and 100 healthy individuals, were randomly selected from the study population. *PPP1R3* gene polymorphism was analyzed using PCR-RFLP method. Comparison of variables between healthy and patient groups, was performed by t-test, allele frequency by counting, and calculation of their ratio by chi-square test, and the population was confirmed to be in Hardy-Weinberg equilibrium. Distribution of genotypes and alleles was compared between healthy and patient groups.

Results: In this study, there was no significant difference between the frequency of genotypes and frequency of alleles in subjects with type 2 diabetes and healthy control subjects.

Conclusion: The findings of this study indicated that polymorphisms in the 3'UTR region of *PPP1R3* gene is not associated with type 2 diabetes.

Keywords: Polymorphism, Genetics; Diabetes mellitus; Type 2; Protein phosphatase 1.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره یازدهم، شماره پنجم، مرداد ۹۶
صفحه ۹ الی ۱۵

مقاله پژوهشی
(Original Article)

بررسی رابطه پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 با دیابت نوع ۲

سویار ساری[۱*]، گلنار ساری[۲]

[۱]گروه آموزشی علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۲]گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: یکی از ژن‌هایی که اخیراً ارتباط آن با بیماری دیابت نوع ۲ تأیید شده، ژن PPP1R3 می‌باشد. این ژن روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد و رمزگذار پروتئین فسفاتاز ۱ (PP1) بوده که دارای فعالیت سرین/ترئونین فسفاتاز است. در ناحیه 3'UTR این ژن، یک ناحیه پلی‌مورفیک وجود دارد که موجب ایجاد دو آلل ARE1 ,ARE2 می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 با دیابت نوع ۲ انجام شد.

روش بررسی: در این پژوهش مورد – شاهدی، ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ و ۱۰۰ فرد سالم، به‌طور تصادفی از جمعیت مورد مطالعه انتخاب شدند. پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3، با استفاده از روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه متغیرها بین گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون تی‌تست، فراوانی آلل با شمارش و محاسبه نسبت آنها با آزمون کای‌دو و قرارگیری جامعه در تعادل هاردی – واینبرگ تأیید گردید. توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مختلف در هر دو گروه سالم و بیمار با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌ها در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و افراد کنترل سالم مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد پلی‌مورفیسم در منطقه 3'UTR ژن PPP1R3 با دیابت نوع ۲، ارتباطی ندارد.

کلید واژه‌ها: پلی‌مورفیسم، ژنتیک؛ دیابت ملیتوس، نوع ۲، پروتئین فسفاتاز ۱.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
سویار ساری، گروه آموزشی علوم سلولی مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
sari.s@iaups.ac.ir

تاریخ دریافت:۹۵/۳/۹

تاریخ پذیرش:۹۵/۴/۳

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Sari S, Sari G. An investigation of the relationship between ppp1r3 gene polymorphism and type 2 diabetes.
Qom Univ Med Sci J 2017:11(5):9-15. [Full Text in Persian]**

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

مقدمه

دیابت نوع ۲، شایع‌ترین بیماری متابولیک است؛ به‌طوری‌که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۲۵ حدود ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا خواهند شد (۱). این بیماری، یک اختلال مزمن و پیشرونده است که ناشی از مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی بدن نظیر عضلات، کبد و بافت چربی همراه با نقص نسبی در ترشح انسولین می‌باشد (۳،۲). در شرایط عادی، قندخون به‌وسیله سلول‌های آلفا و بتای جزایر لانگرهانس پانکراس کنترل می‌شود. هنگامی‌که افزایشی در گلوکز خون اتفاق می‌افتد، این سلول‌ها گلوکز را از طریق ناقل غشایی گلوکز در غشا (GLUT2) به داخل سلول منتقل کرده و باعث افزایش متابولیسم آن در داخل سلول می‌شوند (۴). افزایش متابولیسم داخل سلولی گلوکز موجب بالارفتن فعالیت زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری و افزایش سطح ATP داخل سلولی می‌گردد. همچنین بالارفتن سطح ATP داخل سلولی باعث بسته‌شدن کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP غشای سلولی، القای دپولاریزاسیون غشا و ورود کلسیم به داخل سلول شده که در نهایت، این فعل‌وانفعالات موجب تحریک ترشح انسولین و درپی آن، افزایش ورود گلوکز به‌عنوان تنها منبع کسب انرژی به داخل سلول می‌شود (۶،۵). پروتئین فسفاتاز ۱ (PP1) دارای فعالیت سرین/ترئونین فسفاتاز بوده و در متابولیسم گلیکوژن، تمایز و تکثیر سلول نقش دارد. نتایج تحقیقات اخیر نشان داده است تا سال ۲۰۱۱، بیش از ۳۶ ژن کاندید از قبیل PPP1R3 (پروتئین فسفاتاز ۱ زیرواحد تنظیمی 3) در مستعدشدن افراد به دیابت نوع ۲ دخیل بوده‌اند. اما اجماع‌نظر واضحی از سوی همه دانشمندان در مورد ژن خاصی که به‌طور دقیق با فنوتیپ شناخته‌شده دیابت مرتبط باشد وجود ندارد (۸،۷). ژن PPP1R3 روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار گرفته و در ناحیه 3'UTR آن یک ناحیه پلی‌مورفیک وجود دارد که پلی‌مورفیسم در این ناحیه باعث ایجاد آلل‌های ARE1, ARE2 می‌گردد. این ژن در همه بافت‌های بدن بیان می‌شود (۹)، و بیشترین سطح بیان آن در قلب و ماهیچه اسکلتی مشاهده شده است (۱۰). مطالعات اخیر، نقش ژن PPP1R3 را در متابولیسم گلوکز نشان داده است؛ به‌طوری‌که کاهش فعالیت این ژن، به‌طور قابل‌توجهی باعث اختلال در توانایی سلول‌های بتای پانکراس در گرفتن گلوکز می‌شود. موتاسیون‌ها و یا چندشکلی‌های ژنتیکی در منطقه 3'UTR ژن PPP1R3 می‌توانند باعث کاهش بیان پروتئین فسفاتاز ۱ شوند و سنتز گلیکوژن را مختل و زمینه را برای ایجاد بیماری دیابت فراهم کنند (۱۲،۱۱). اهمیت این بررسی و توجه به پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 از یک‌سو (معطوف به نقش مهم آن در ایجاد سرطان‌های کولون تخمدان، کبد و ارتباط آن با بیماری دیابت نوع ۲) و از سوی دیگر، عدم وجود مطالعاتی همانند تحقیق حاضر درخصوص ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری دیابت نوع ۲ در کشور، ضرورت انجام این تحقیق را افزون کرده است. لذا در مطالعه حاضر به بررسی رابطه پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 با دیابت نوع ۲ پرداخته شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد – شاهدی بر روی ۱۰۰ بیمار دیابتی نوع ۲ و ۱۰۰ نمونه فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل انجام شد. قابل‌ذکر است انتخاب این تعداد نمونه، براساس امکانات و دسترسی محدود به نمونه‌ها بود و هرکدام از افراد بیمار و سالم از نظر ژنتیکی یکسان بودند.

نمونه‌ها از هر دو گروه بیمار و سالم از نظر جنسیت، ۶۳٪ زن و مابقی مرد و در میانگین سنی ۶۱ سال قرار داشتند. اکثر بیماران و افراد سالم، متأهل و از نظر سطح تحصیلات، بیسواد تا مقطع دکتری بودند. در افراد بیمار؛ کمترین زمان مدت ابتلا، یک‌سال و بیشترین زمان، ۳۰ سال گزارش شد. افراد دیابتی از مراجعه‌کنندگان به کلینیک‌های دیابت و گروه کنترل از افراد سالم که معیارهای ابتلای به دیابت و سابقه فامیلی دیابت در اقوام درجه اول و دوم را نداشتند، به‌طور تصادفی انتخاب شدند. ابتلا به دیابت با معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO)، به‌صورت قند خون ناشتا (FBS)، بالاتر از ۱۲۶میلی‌گرم بردسی‌لیتر یا قند دوساعته پس از مصرف گلوکز (OGTT) بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم بردسی‌لیتر و یا مصرف داروی ضددیابت به تجویز پزشک تعریف شده است (۱۳). نمونه‌گیری با دادن آگاهی لازم و رضایت‌نامه کتبی از افراد انجام گرفت. پس از ۱۲ساعت گرسنگی شبانه، از افراد تحت مطالعه، خونگیری به عمل آمد و سپس مقدار تری‌گلیسرید (TG)، قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

گلیکوزیله (HbA1c) و کلسترول سرم با روش‌های استاندارد آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد.

برای هر فرد بیمار و سالم، DNA ژنومی با استفاده از روش فنل – کلروفرم استخراج گردید. پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 به‌وسیله PCR و هضم آنزیم محدودگر Mse1 مشخص شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر، حاوی ۱۲/۵ میکرولیتر Master mic PCR، ۲ میکرولیتر از هر پرایمر پیشرو 5'TAGGTATTTGTAATGTACGTGTA 3' و پرایمر پیرو 5'GTAACTGCATTCTCTACAGCAA 3' و ۲ میکرولیتر از DNA الگو صورت گرفت (۱۵،۱۴).

برنامه واکنش PCR بدین صورت انجام شد:

۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ سیکل شامل ۹۴ درجه به مدت ۳۵ ثانیه (جهت اتصال پرایمر به رشته الگو)، ۷۲ درجه به مدت ۳۰ ثانیه (جهت طویل شدن) و در نهایت، پس از اتمام ۳۵ سیکل، مخلوط واکنش به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه باقی ماند تا عمل طویل شدن نهایی انجام شد. محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ مشاهده گردید. ۵ میکرولیتر از محصول PCR به‌وسیله آنزیم MseI در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد هضم شد.

محصول هضم بر روی ژل اکریل آمید ۱۰٪، الکتروفورز و با اتیدیوم بروماید، رنگ‌آمیزی و آلل‌ها به‌صورت باند ۱۱۰ (آلل ARE1) و یا ۱۰۵ (آلل ARE2) مشاهده شدند (افراد با ژنوتیپ ARE1/ARE1 دارای یک باند ۱۱۰، افراد با ژنوتیپ ARE2/ARE2 دارای یک باند به اندازه ۱۰۵ و افراد با ژنوتیپ ARE1/ARE2 دارای دو باند به اندازه‌های ۱۱۰ و ۱۰۵ می‌باشند.)

متغیرهای کمّی به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی براساس درصد بیان شدند. مقایسه متغیرها بین گروه سالم و بیمار با استفاده از آزمون تی‌تست و فراوانی آلل با شمارش و محاسبه نسبت آنها با آزمون کای‌دو و قرارگیری جامعه در تعادل هاردی – واینبرگ تأیید گردید. توزیع ژنوتیپ‌ها و آلل‌های مختلف در هر دو گروه سالم و بیمار با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، گروه سالم و دیابتی از نظر سنی در یک رده قرار داشتند و اختلاف فراوانی نمونه‌های زن و مرد بین دو گروه معنی‌دار نبود. میانگین مقادیر FBS (p<۰/۰۰۱)، TG (p<۰/۰۰۵) و HbA1c (p<۰/۰۵) در بیماران دیابتی، به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بود. اختلاف معنی‌داری در میزان کلسترول بین دو گروه مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: توزیع متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در بیماران دیابتی و افراد سالم

شاخص	افراد دیابتی	افراد سالم
سن (سال)	۵۸±۳	۵۰±۳
جنسیت (مرد/زن)	۵۱(٪۵۱) ۴۹(٪۴۹)	۴۳(٪۴۳) ۵۷(٪۵۷)
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۲۴۳±۴۲	۷۰±۱۰/۳*
کلسترول (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۱۶۳±۴۵	۱۷۰/۷±۲۳
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بردسی‌لیتر)	۲۱۳±۲۱	۱۸۵±*۵۶
هموگلوبین گلیکوزیله (درصد)	۸/۴±۱/۲	۵±۱/۹*

از آزمون تی‌تست (برای مقایسه متغیرهای کمّی بین گروه کنترل و دیابتی) استفاده گردید.
متغیرهای دارای اختلاف معنی‌دار، p<۰/۰۵ با علامت * مشخص شده‌اند.
در سایر متغیرها بین گروه کنترل و دیابتی، اختلاف معنی‌داری در p<۰/۰۵ مشاهده نشده است.

فراوانی ژنوتیپ‌ها در هر دو گروه دارای تعادل هاردی – واینبرگ بود. درصد شیوع ژنوتیپ‌های ARE1/ARE2, ARE1/ARE1 ARE2/ARE2, در افراد سالم به ترتیب ۵۲/۷٪، ۱۳/۴٪ و ۳۳/۹٪ و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به ترتیب ۴۹/۷٪، ۱۲/۳٪ و ۳۸٪ گزارش شد (جدول شماره ۲).

مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها بین دو گروه بیمار و سالم با آزمون کای‌دو و قرارگیری در تعادل هاردی – واینبرگ انجام گرفت. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در بین دو گروه تحت مطالعه، تفاوت معنی‌داری نداشتند.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

تفاوت معنی‌داری در احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲ برای افراد حامل آلل ARE2 (ARE2/ARE2,ARE1/ARE2) نسبت به افراد فاقد آلل ARE2 (ARE2/ARE2) (OR=۰/۵۸ و CI=۰/۳۱۴-۱/۱۸۳) و در بیماران حامل آلل ARE1 (ARE1/ARE1,ARE1/ARE2) نسبت به افراد فاقد آلل ARE1 (OR=۰/۵۲ و CI=۰/۵۲-۱/۹) مشاهده نشد.

جدول شماره ۲: فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در افراد سالم و دیابتی

ژنوتیپ	گروه افراد دیابتی تعداد (درصد)	گروه افراد سالم تعداد (درصد)
ARE2/ARE2	۱۲/۳(٪۱۲/۳)	۱۳/۴(٪۱۳/۴)
ARE1/ARE2	۳۸(٪۳۸)	۳۳/۹(٪۳۳/۹)
ARE1/ARE1	۴۹/۷(٪۴۹/۷)	۵۲/۷(٪۵۲/۷)
حاملین آلل ARE2		
حضور آلل ARE2	۵۰/۳ (٪۵۰/۳)	۴۷/۳ (٪۴۷/۳)
غیاب آلل ARE2	۴۹/۷ (٪۴۹/۷)	۵۲/۷ (٪۵۲/۷)

فراوانی ژنوتیپ‌ها در هر دو گروه، دارای تعادل هاردی - واینبرگ بود. درصد شیوع ژنوتیپ‌های ARE1/ARE1 ARE1/ARE2, ARE2/ARE2, در افراد سالم به ترتیب ۵۲/۷٪، ۱۳/۴٪ و ۳۳/۹٪ و در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به ترتیب ۴۹/۷٪، ۱۲/۳٪ و ۳۸٪ گزارش شد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3، با خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط نمی‌باشد. تاکنون چندین پلی‌مورفیسم در ژن PPP1R3 مشخص شده و ارتباط آنها با بیماری‌هایی از قبیل دیابت، چاقی و....، در بعضی از جمعیت‌های مورد مطالعه به اثبات رسیده است (۱۹-۱۶). در مطالعه حاضر، فراوانی آلل ARE1, ARE2 بین دو گروه بیمار و سالم، تفاوت معنی‌داری نشان نداد. تحقیقات درخصوص بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 با دیابت نوع ۲ محدود است. Cheema و همکاران در مطالعه‌ای در آفریقا (سال ۲۰۱۵) گزارش کردند واریانت‌های ARE1, ARE2 در ژن PPP1R3 با افزایش خطر ابتلای به دیابت ارتباط دارد (۲۰). اختلاف در یافته‌های مطالعه مشابه با پژوهش حاضر می‌تواند به‌علت وجود پلی‌مورفیسم در ژن‌های دخیل در مسیرهای مشابه متابولیکی باشد. فاکتورهای دیگری از قبیل عوامل محیطی به‌عنوان عوامل مداخله‌گر روی سطح بیان بعضی هورمون‌ها ازجمله انسولین موجب تغییر در میزان خطر ابتلای به بیماری می‌شوند. همچنین تفاوت در نتایج حاصل از این مطالعات می‌تواند مربوط به اختلاف نژادی باشد. ممکن است فاکتوری که در یک منطقه و در یک نژاد مشخص، عامل مستعدکننده برای ابتلای به بیماری خاص است، در نژاد دیگر و در منطقه جغرافیایی متفاوت، تعیین‌کننده نباشد (۲۲،۲۱). به‌عبارتی، ارتباط و همراهی ژنتیکی وابسته به جمعیت می‌تواند در جوامع مختلف، نتایج متفاوتی نشان دهد. این مطالعه گزارشی برای قبول و یا رد ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 و خطر ابتلای به دیابت نوع ۲ بوده که در علم پزشکی برای تعیین ژنوتیپ افراد و بررسی پرخطر بودن آنها برای ابتلای به دیابت کاربرد دارد.

نتیجه‌گیری

ازآنجا که در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن PPP1R3 وخطر ابتلای به دیابت نوع ۲ یافت نشد، با مطالعات بیشتر جهت قبول یا رد این نتیجه می‌توان به نتایج جامع‌تری در غربالگری دست یافت. برای رسیدن به نتایج جامع، انجام مطالعه مشابه با تعداد نمونه بیشتر و بررسی رژیم غذایی، وزن بیماران، سابقه خانوادگی و سبک زندگی در افراد تحت مطالعه پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر نتیجه طرح تحقیقاتی یا پایان‌نامه نبوده است و حاصل حمایت مالی نویسندگان می‌باشد.

بدین وسیله از همکاری تمامی بیماران و افراد سالم داوطلب شرکت‌کننده در این مطالعه به دلیل همکاری‌های لازم قدردانی می‌گردد.

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017

References:

1. Nolan C, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations from pathophysiology to prevention and management. Lancet 2011;378(9786):169-81.
2. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2010;1(3):68-75.
3. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36(2):127-38.
4. Leturque A, Brotlaroche E, Legall M. GLUT2 mutations translocation and receptor function in diet sugar managing. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;296(5):985-92.
5. Bao W, Hu FB, Rong S, Rong Y, Bowers K, Schisterman EF, et al. Predicting risk of type 2 diabetes mellitus with genetic risk models on the basis of established genome-wide association markers: a systematic review. Am J Epidemiol 2013;178(8):1197-207.
6. Henquin JC. Regulation of insulin secretion a matter of phase control and amplitude modulation. Diabetologia 2009;52(5):739-51.
7. Pagliuca F, Millman J, Gurtler M, Segel M, Dervort A, Hyojeryu J, et al. Generation of functional human pancreatic B cells invitro. Cell 2014;159(2):428-39.
8. Saaristo T, Moilanen L, Korpi.E, Vanhala M, Saltevo J, Niskanen L, et al. Lifestyle intervention for prevention of type 2 diabetes in primary health care. Diabetes Care 2010;33(10):2146-51.
9. Hayashida Y, Goi T, Hirono Y, Katayama K, Urano T, Yamaguchi A. PPP1R3 gene (protein phosphatase 1) alterations in colorectal cancer and its relationship to metastasis. Oncol Rep 2005;13(6):1223-7.
10. Savage DB, Zhai L, Ravikumar B, Choi CS, Snaar JE, McGuire AC, et al. A prevalent variant in PPP1R3A impairs glycogen synthesis and reduces muscle glycogen content in humans and mice. Plos Med 2008;5(1):27.
11. Peng A, Lewellyn AL, Schiemann WP, Maller JL. Repo-man controls a protein phosphatase 1-dependent threshold for DNA damage checkpoint activation. Curr Biol 2010;20(5):387-96.
12. Paterson J, Kelsall IR, Cohen P. Disruption of the striated muscle glycogen-targeting subunit of protein phosphatase 1: influence of the genetic background. J Mol Endocrinol 2008;40:47-59.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998;15(7):539-53.
14. Xue Sun, Weihui Yu, Cheng Hu. Genetics of Type 2 Diabetes: Insights into the pathogenesis and its clinical application. Bio Med Res Int 2014;2014(2014):1-16.
15. Chowdhury R, Narayan KM, Zabetian A, Raj S, Tabassum R. Genetic studies of type 2 diabetes in South Asians: A systematic overview. Curr Diabets Rev 2014;10(4):258-74.
16. Hunter RW1, Treebak JT, Wojtaszewski JF, Sakamoto K Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. Diabetes 2011;60(3):766-74.

17. Doney A, Fischer B, Cecil J, Cohen P, Boyle D, Leese G, et al. Male preponderance in early diagnosed type 2 diabetes is associated with the ARE insertion/deletion polymorphism in the PPP1R3A locus. BMC Genetics 2003;4(11):1-7.

18. Tallapragada D, Bhaskar S, G Chandak. New insights from monogenic diabetes for “common” type 2 diabetes. Front Genet 2015;6(251):1-15.

19. Robertiani A Scott, Tove Fall, Dorota Pasko, Adam Barker, Stephen J Sharp, Larraitz Arriola, et al. Common genetic variants highlight the role of insulin resistance and body fat distribution in type 2 diabetes, independently of obesity. Diabetes 2014;63(12):4378-87.

20. Cheema AK, Li T, Liuzzi J, Zarini G, Dorak M, Huffman F. Genetic Associations of PPARGC1A with Type 2 Diabetes: Differences among Populations with African Origins. J Diabetes Res 2015;2015(2015):1-10.

21. Richter E, Hargreaves M. Exercise, GLUT4 and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev 2013;93(3):993-1017.

22. Ghayori B, Rashki A, Motaleb G, Dahmardeei M. Association of pink1 gene polymorphism Ala340Thr with Type 2 Diabetes in sistan and Baluchistan province. Sci J Ilam Univ Med Sci 2015,23(1):127-133. [Full Text in Persian]

Downloaded from journal.muq.ac.ir at 10:57 IRDT on Wednesday August 23rd 2017