



شناسایی تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژن‌های مرتبط با قدرت عضلانی و دیابت تیپ دو در یک ورزشکار نخبه با استفاده از توالی یابی کل اگزوم: یک گزارش موردی

بهمن ابراهیمی ترکمانی^۱، معرفت سیاه کوهیان^{۱*}، علی خازنی^۱، سجاد انوشیروانی^۱، لطفعلی بلبلی^۱، فاطمه اسدی^۲

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲- گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات فارس، شیراز، ایران

چکیده	مقاله گزارش موردی
مقدمه ژنتیک، تغذیه و سبک زندگی در ایجاد چاقی و دیابت تیپ ۲ با یکدیگر تعامل دارند. از طرفی گزارش‌های ضد و نقیضی در مورد تاثیر ورزش‌های قدرتی بر سلامت قلب و عروق و فاکتورهای متابولیکی در ورزشکاران سنگین وزن نخبه وجود دارد. هدف از نگارش مقاله حاضر گزارش تغییرات تک نوکلئوتیدی در برخی از ژن‌های مرتبط با قدرت عضلانی و دیابت تیپ ۲ در یک ورزشکار سنگین وزن نخبه با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم بود. مورد پس از اخذ رضایت نامه کتبی از یکی از ورزشکاران عضو تیم ملی وزنه‌برداری مردان، ۵ سی‌سی خون دریافت شد. پس از استخراج DNA از نمونه خون جهت بررسی ژن‌ها از روش توالی‌یابی کل اگزوم استفاده شد. نتیجه‌گیری تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژن‌های KCNJ11(rs5213, rs5215, rs1800467, rs5219) و PCK1(707555) در ژنوم این ورزشکار مشاهده شد. همچنین واریانت‌های جدید (230845977G>A و 230845794A>G) در ژن AGT و (61564052A>G) و (61573761T>C) در ژن ACE مشاهده شد. مطالعات جدید با حجم نمونه بیشتر لازم است تا ارتباط دقیقه این واریانت‌ها با قدرت عضلانی و یا دیابت تیپ ۲ در ورزشکاران قدرتی سنگین وزن نخبه را مشخص سازد. کلیدواژه‌ها ژن، ورزش، ورزشکار نخبه، دیابت تیپ ۲، عضلات	تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۴ *نویسنده مسئول: معرفت سیاه کوهیان؛ گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران تلفن: ۰۹۱۴۹۱۳۲۶۵۶ پست الکترونیک: iba.ayden@yahoo.com



مقدمه

اپیدمی دیابت در حال حاضر به یک تهدید جدی برای سلامتی جهانی تبدیل شده است و در ۳۰ سال گذشته، تعداد افراد مبتلا به دیابت در جهان چهار برابر شده است (۱). علت اصلی دیابت تیپ ۲ مقاومت انسولین و یا تولید انسولین ناکافی توسط سلول‌های بتا می‌باشد که هر یک از آن‌ها به دلایل ژنتیکی و محیطی متعددی همچون نژاد، سن، چاقی و عوامل محیطی قبل و پس از تولد می‌تواند ایجاد شود (۲). از این‌رو توسعه ابتلا به دیابت تیپ ۲ با ترکیبی از شیوه زندگی و عوامل ژنتیکی در ارتباط می‌باشد (۳). در پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه خطر ابتلا به دیابت تیپ ۲ توسط انواع جایگاه‌های کروموزومی (لوکوس) مختلف ژنی با اندازه اثر کم، تعیین می‌شود. در این زمینه تاکنون لوکوس‌های ژنی مختلفی شناسایی شده است که در ابتلا به دیابت نقش دارند (۴). در میان ژن‌های مستعد، ژن KCNJ11 به دلیل نقش اساسی آن در تنظیم ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا توجه زیادی را بخود جلب کرده است (۵). جهش‌های فعال در این ژن یک دلیل ثابت شده برای دیابت دوره نوزادی می‌باشد. همچنین ارتباط بین برخی از پلی‌مورفیسم‌های این ژن با دیابت تیپ ۲ در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۶، ۷).

یکی دیگر از ژن‌های دخیل در ابتلا به این بیماری ژن آنزیم کلیدی در گلوکونئوژنیک کبدی (PCK1) می‌باشد (۸). PCK1 یک نشانگر ژنتیکی برای ابتلا به دیابت و چاقی می‌باشد و تحقیقات اخیر در این زمینه، نقش این ژن را در دیابت تیپ ۲ در جمعیت‌های چینی (۹)، جنوب آسیا (۱۰) و فنلاند (۱۱) نشان داده‌اند. بیان ژن PCK1 توسط انسولین، گلوکوکورتیکوئیدها، گلوکاگون، آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و رژیم غذایی تنظیم می‌شود که همه موارد ذکر شده در ارتباط با دیابت می‌باشند (۱۲). علاوه بر این، نتایج

تحقیقات نشان داده است که میزان بیان PCK1 می‌تواند یک شاخص مفید برای ارزیابی درمان دیابت در افراد بیمار باشد (۱۳-۱۵).

از طرف دیگر شواهد گسترده‌ای که از مطالعات انجام شده در سراسر دنیا، جمعیت‌ها و سنین مختلف به دست آمده است این واقعیت را تأیید می‌کند که تمرینات ورزشی از طریق بهبود حساسیت به انسولین و تغییرات ایجاد شده در توده و ترکیب بدن نقش مهمی در پیشگیری از دیابت تیپ ۲ دارد (۱۶). در این زمینه انجمن دیابت آمریکا و انجمن اروپایی مطالعه دیابت هر دو به طور قاطع انجام فعالیت ورزشی را در کنترل دیابت موثر دانستند (۱۷). از طرف دیگر مطالعات قبلی نشان می‌دهد که واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با استعداد ابتلا به چاقی با پاسخگویی افراد به تمرینات ورزشی نیز ارتباط دارند. اخیراً تحقیقاتی این فرضیه را مطرح کردند که برخی از SNP های شناسایی شده در مطالعات هم‌خوانی سراسر ژنوم (GWAS) که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک همراه هستند، می‌توانند بر عملکرد ورزشی و سطح فعالیت جسمانی نیز تاثیرگذار باشند (۱۸، ۱۹) و عوامل ژنتیکی که در رشد ورزشکاران نخبه نقش دارند از طرف دیگر می‌توانند زمینه ساز ابتلا به بیماری‌های متابولیکی پیچیده شوند (۲۰). لذا هدف از نگارش مقاله حاضر گزارش برخی از پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری دیابت تیپ ۲ در یکی از قهرمانان وزنه‌برداری جهان با استفاده از روش توالی‌یابی کل اگزوم می‌باشد که احتمالاً می‌توانند در قدرت عضلانی نیز تاثیرگذار باشند.

معرفی بیمار

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی محقق اردبیلی تایید شد و رضایت نامه آگاهانه کتبی از آزمودنی گرفته شد. یک ورزشکار نخبه ۳۲ ساله که در تمام رده‌های سنی عضو تیم ملی وزنه‌برداری بوده همچنین موفق به

مورد بررسی در تمامی رده‌های سنی در وزن ۱۰۵+ رقابت کرده است (جدول ۱).

کسب ۶ مدال طلا و ۲ مدال نقره در رده‌های سنی مختلف در مسابقات جهانی و آسیایی، مردان شده است. ورزشکار

جدول ۱- ویژگی‌های عمومی و فیزیولوژیکی نمونه مورد بررسی

سن	وزن (کیلوگرم)	قد (سانتی متر)	شاخص توده بدن (کیلوگرم / مترمربع)	قند خون mmol/L
۳۲	۱۶۰/۳	۱۹۰/۱	۴۶/۱	۵

سپس از ابزار Picard (https://github.com/broadinstitute/picard) جهت حذف خوانش‌های مضاعف استفاده شد. پس از آن فراخوانی واریانت‌ها با ابزار آنالیز ژنوم GTAK (Genome Analysis Tool Kit) انجام شد که در آن با نرم افزارهای خاص اطلاعات طبقه‌بندی و فهرست‌سازی می‌شود. بعد از طبقه‌بندی، فرایند یافتن واریانت اصلی برای هر دو Indel (insertion/deletion) و واریانت‌های تک نوکلئوتیدی با نرم افزارهای مربوطه انجام گردید. سپس ANNOVAR برای تفسیر مناسب واریانت‌ها بکار برده شد و واریانت‌هایی با فراوانی آلل بیشتر از ۱٪ مطابق با پایگاه‌های داده‌های نوکلئوتید مانند dbSNP و هزاره ژنوم به عنوان پلی مورفیسم جداسازی (فیلتر) شدند.

پس از کسب رضایت نامه کتبی، ۵ میلی‌لیتر خون از نمونه مورد بررسی گرفته و در لوله آزمایش حاوی EDTA ریخته شد. ابتدا DNA ژنومی از خون آزمودنی با استفاده از کیت GenNET Bio مطابق با دستورالعمل استخراج شد. برای بررسی ژن‌ها، توالی‌یابی نسل جدید (Next Generation Sequencing) بکار گرفته شد. نواحی کدینگ و نواحی اینترون/اگزون کل ژن‌ها با استفاده از کیت SureSelect V4 (Agilent, Santa Clara, CA) کپچر شدند و سپس کتابخانه‌های کپچر شده با سیستم Illumina Hiseq4000 (Illumina Inc., San Diego, CA, USA) فراهم شده توسط Beijing Genomics Institute توالی‌یابی شد. سپس اطلاعات خام حاصل از توالی‌یابی، با مرجع ژنوم انسان (GRCh37/hg19) با کاربرد BWA-0.7.15 هم‌تراز شدند.

جدول ۲- لیست پیل، موفیسم های شناسایی شده مربوط به دیابت تیپ ۲ در نمونه مورد بررسی با استفاده از NGS

gene	rs number	Genomic change	Functional ref gene	Minor allele frequency In dp SNP database
KCNJ11	rs5213	chr11: g.17408404 C>T	UTR3	0.29
KCNJ11	rs5215	chr11: g.17408630C>T	exonic	0.35
KCNJ11	rs1800467	chr11: g.17408831G>C	exonic	0.04
KCNJ11	rs5219	chr11: g.17409572 T> C	exonic	0.35
KCNQ1	rs7952222	chr11: g.2532444 A> G	intronic	0.24
KCNQ1	rs79295543	chr11: g.2542553 G> A	intronic	0.038
KCNQ1	rs12786951	chr11: g.2593416 A> G	intronic	0.24
KCNQ1	rs4930127	chr11: g.2593977 A> G	intronic	0.29
KCNQ1	rs2012323	chr11: g.2604437 A> G	intronic	0.43
KCNQ1	rs11023989	chr11: g.2771390 A> G	intronic	0.36
KCNQ1	rs163161	chr11: g.2789856 A> G	intronic	0.04
KCNQ1	rs11024034	chr11: g.2790163 T> C	intronic	0.08
KCNQ1	rs163150	chr11: g.2797320 A> G	intronic	0.34



gene	rs number	Genomic change	Functional ref gene	Minor allele frequency In dp SNP database
KCNQ1	rs234869	chr11: g.2859541 A> G	intronic	0.45
KCNQ1	rs11601907	chr11: g.2869188 C> T	exonic	0.21
GCK	rs2268574	chr7: g.44189321 A> G	intronic	0.46
GCK	rs2268573	chr7: g.44190468 T> G	intronic	0.48
GCK	rs2070971	chr7: g.44197583 G> T	intronic	0.16
PCK1	rs1042521	chr20: g.56136536 A> G	exonic	0.46
PCK1	rs2236745	chr20: g.56136993 T> C	intronic	0.49
PCK1	rs1062600	chr20: g.56137798 G> A	exonic	0.43
PCK1	rs1042523	chr20: g.56137807 A> G	exonic	0.45
PCK1	rs1062601	chr20: g.56137834 A> G	exonic	0.44
PCK1	rs707555	chr20: g.56137895 G> C	exonic	0.13
PCK1	rs5213	chr20: g.56138040 G> C	intronic	0.29
AGT	rs699	Chr1:g. 230845794A>G	exonic	0.45
AGT	rs4762	Chr1:g. 230845977G>A	exonic	0.12
ACE	rs4362	Chr17:g.61573761T>C	exonic	0.48
ACE	rs4331	Chr17:g.61564052A>G	exonic	0.46

بحث

نقش بالقوه‌ای در عملکرد کانال KATP دارد. KCNJ11 دارای ۲۱۹-پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) است که برخی از آنها به دلیل ارتباط با دیابت بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. در نمونه مورد بررسی ما پلی مورفیسم‌های rs5213، rs5215، rs1800467، rs5219 شناسایی شدند که قبلاً در مطالعات مختلف ارتباط آنها با دیابت تیپ ۲ ثابت شده است (۲۱، ۲۲). یکی از مورد توجه‌ترین SNP‌های ژن KCNJ11 پلی مورفیسم E23K (SNP ID; rs5219) می‌باشد که در آگزون شماره ۱ این ژن واقع شده است و نتیجه یک جهش بد معنی با جانشینی A با C (AAGCAG) ایجاد می‌شود و باعث تبدیل اسید آمینه لیزین به گلوتامین (Lys23Gln) در N-ترمینال زیر واحد Kir6.2 می‌شود (۲۱). آلل A این پلی مورفیسم باعث کاهش حساسیت ATP کانال KATP شده و از این طریق باعث سرکوب ترشح انسولین می‌شود (۲۳). مطالعات زیادی ارتباط قوی بین پلی مورفیسم rs5219 استعداد ابتلا به دیابت تیپ ۲ را نشان دادند (۷، ۲۴-۲۷). در این ارتباط رستگاری و همکاران ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم KCNJ11 (E23K) با

در پژوهش حاضر برای اولین بار از روش توالی‌یابی نسل جدید جهت بررسی واریانت‌های جدید در ژنوم یک ورزشکار نخبه استفاده شد. از مهمترین یافته‌های پژوهش حاضر می‌توان به وجود واریانت‌های جدید در ژن‌های مرتبط با دیابت تیپ ۲ و قدرت عضلانی در نمونه مورد بررسی اشاره کرد. اخیراً تحقیقاتی این فرضیه را مطرح کردند که برخی از SNP‌های شناسایی شده در مطالعات هم‌خوانی سراسر ژنوم (GWAS) که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی همراه هستند، می‌توانند بر عملکرد ورزشی و سطح فعالیت جسمانی نیز تأثیرگذار باشند. همچنین مطالعات قبلی نشان می‌دهد که واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با استعداد ابتلا به چاقی با پاسخگویی افراد به تمرینات ورزشی نیز ارتباط دارند. در این میان ژن KCNJ11 به دلیل نقش اساسی که در ترشح انسولین دارد توجه زیادی را به خود جلب کرده است. برخی جهش‌های فعال در این ژن می‌توانند فعالیت Kir6.2 را مختل کرده و در نتیجه پتانسیل کانال KATP را کاهش داده و منجر به دیابت تیپ ۲ شود. همچنین Kir6.2



دیابت تیپ ۲ در بیماران ایرانی گزارش کردند (۲۸). در یک متاآنالیز آماری پلی مورفیسم E23K نسبت به سایر واریانت‌های ژن KCNJ11 همبستگی قوی‌تری را با بروز بیماری دیابت تیپ ۲ نشان داده است. همچنین این پلی مورفیسم با افزایش شاخص توده بدن (BMI) نیز در ارتباط است (۲۹) که در نمونه مورد بررسی ما هم، شاخص توده بدنی بالای ۳۵ بود. از طرفی در بررسی‌های محیط آزمایشگاهی (in-vitro) مشخص شده است که پلی مورفیسم E23K در ایجاد بیماری دیابت تیپ ۲، کاهش حساسیت کانال به مهار ATP4، ادامه باز بودن آن و کاهش انسولین نقش دارد (۳۰). پلی مورفیسم rs5215 در اگزون ۱ ژن KCNJ11 واقع شده است و یک واریانت معنادار (nonsynonymous) است که در اثر جایگزینی G به A (GTC→ATC) ایجاد می‌شود. بررسی‌های صورت گرفته در این زمینه نشان می‌دهد پلی مورفیسم‌های rs5215 و rs5219 بر میزان ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا پانکراس تاثیرگذار می‌باشند و وجود آن‌ها در ژن KCNJ11 خطر ابتلا به دیابت تیپ ۲ را افزایش می‌دهد (۳۱). اکثر تحقیقات صورت گرفته در این زمینه ارتباط قوی بین این واریانت و دیابت تیپ ۲ را گزارش کردند (۳۲، ۳۳). در تحقیقات دیگری ارتباط بین سایر واریانت‌های ژن KCNJ11 مانند rs1800467 و rs5218 و rs5210 با دیابت تیپ ۲ گزارش شده است (۳۴، ۳۵).

ژن PCK1، کدکننده سیتوزولیک فسفوئول پیروات کربوکسی کیناز (PEPCK-C)، یک آنزیم گلوکونئوتیک کلیدی است که تبدیل اگزوالاستات به فسفوآنول پیروات در کبد و کلیه را کاتالیز می‌کند. جهش در ژن PCK1 باعث افزایش رونویسی آن شده و منجر به افزایش فعالیت آنزیم PEPCK-C و در نتیجه افزایش گلوکز خون از طریق افزایش گلوکونئوژن می‌شود (۳۶). در نمونه مورد بررسی ما

پلی مورفیسم‌های rs1042521، rs2236745، rs1062600، rs1042523 و rs707555، rs2070755 و rs1042531 شناسایی شدند که تحقیقات صورت گرفته ارتباط بین برخی از این پلی مورفیسم‌ها را با دیابت تیپ ۲ نشان داده‌اند. در این زمینه کیانتو و همکاران گزارش کردند افزایش بیان PCK1 با گلوکز ناشتا ارتباط مثبت معنی‌داری دارد همچنین SNP‌های rs707555 و rs2071023 به طور قابل توجهی با T2D در ارتباط بودند (۳۶). تحقیقات در مورد جمعیت چین نشان داد SNP‌های rs707555 و rs2071023 خطر ابتلا به دیابت تیپ ۲ را افزایش می‌دهد (۹). یکی دیگر از ژن‌هایی که در ارتباط با دیابت تیپ ۲ مورد توجه قرار گرفته ژن آنزیم گلوکوکیناز می‌باشد. گلوکوکیناز یک آنزیم متابولیک است که در بافت‌های حس‌کننده گلوکز به ویژه جزایر پانکراس و سلول‌های کبد بیان می‌شود (۳۷). گلوکوکیناز (GCK) آنزیم اصلی فسفوریلاسیون گلوکز است که به عنوان ژن کاندید دیابت تیپ ۲ توجه زیادی را به خود جلب کرده است و بر اساس عملکرد آنزیم آن، به عنوان اولین مرحله محدود کننده سرعت در مسیر گلیکولیز تنظیم می‌شود و ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز از سلول‌های B پانکراس و متابولیسم گلوکز در کبد را تنظیم می‌کند (۳۸). در این ارتباط گزارش شده است که یک واریانت رایج (G.A230، rs1799884) در پروموتور اختصاصی سلول‌های بتای پانکراس GCK با افزایش خطر دیابت تیپ ۲، افزایش قند خون و اختلال در عملکرد سلول‌های بتا در ارتباط است (۳۹، ۴۰). از طرفی برخی از مطالعات ارتباط معنی‌داری بین واریانت‌های GCK و دیابت تیپ ۲ گزارش نکردند (۴۱). از دیگر یافته‌های تحقیق حاضر وجود جهش‌های missense 230845794A>G و 230845977G>A در ژن AGT بود. AGT یکی از اجزای مهم سیستم رنین می‌باشد. AGT یک



گلیکوپروتئین کروی است که توسط ژن AGT کدگذاری می‌شود و در کروموزوم 1q42 قرار دارد. از آنجا که به نظر می‌رسد غلظت آنژیوتانسینوزن محدودیتی در میزان تولید آنژیوتانسین I و II پلازما ایجاد می‌کند، بنابراین غلظت آنژیوتانسینوزن داخل بدن ممکن است برای فعال‌سازی سیستم رنین آنژیوتانسین از اهمیت بالایی برخوردار باشد (۴۲). گومز گالکو و همکاران ژنوتیپ و فراوانی آلل AGT Met235Thr را در گروهی از ورزشکاران نخبه استقامتی، قدرتی و افراد غیر ورزشکار قفقاز مورد مقایسه قرار دادند و گزارش کردند ورزشکاران قدرتی رده جهانی درصد بالایی از ژنوتیپ Thr/Thr نسبت به ورزشکاران استقامتی و افراد غیر ورزشکار داشتند (۴۳). در تحقیق دیگری آلوز و همکاران ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Met235Thr با افزایش شاخص توده بطن چپ در جوانان سالم پس از ۴ ماه تمرین ورزشی گزارش کردند. آنها همچنین گزارش کردند شاخص توده بطن چپ افراد با ژنوتیپ Thr/Thr به طور معنی‌داری از ژنوتیپ‌های Met/Met و Met/Thr بزرگتر است (۴۴). بنابراین چنین به نظر می‌رسد که آلل Thr235 پلی‌مورفیسم AGT Met235Thr می‌تواند عملکرد ورزشکاران قدرتی را تحت تاثیر قرار دهد که این امر به دلیل فعالیت بیشتر آنژیوتانسین II می‌باشد که به عنوان یک عامل رشد در عضلات اسکلتی عمل می‌کند (۴۵). نتایج تحقیق حاضر همچنین نشان دهنده واریانت‌های جدید (61564052A>G) و (61573761T>C) در ژن ACE بود. شواهد زیادی پیرامون نقش مثبت آلل D ژن ACE در عملکردهای قدرتی و توانی ورزشکاران نخبه وجود دارد. در این ارتباط Boraita و همکاران شیوع بالاتر ژنوتیپ DD و یا آلل D را در ورزشکاران قدرتی/ توانی گزارش کردند (۴۶). Charbonneau و همکاران (۴۷) و همچنین Zhao و همکاران (۴۸) گزارش کردند آلل D وابسته به قدرت و حجم‌های بالاتر عضلات

است. از سازوکارهای بلقوه‌ای که به وسیله آن‌ها سطوح مختلف آنژیوتانسین II می‌تواند عملکرد انسان را متاثر کند از طریق اثر آنها به عنوان محرک مستقیم رشد سلولی (هر دوی هیپرتروفیک و هیپرپلاستیک)، القای عوامل رشد درون‌زاد مختلف و تسهیل انتقال عصبی سمپاتیک به وسیله افزایش رهایش نورآدرنالین از پایانه‌های اعصاب محیطی سمپاتیک و دستگاه عصبی مرکزی هستند (۲۹). از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به تعداد کم ورزشکاران سنگین وزن که در مسابقات جهانی و یا المپیک موفق به کسب مدال شده باشند و تعداد کم نمونه مورد بررسی اشاره کرد با توجه اپیدمی کرونا و محدودیت‌های ناشی از آن و عدم همکاری ورزشکاران نخبه در این شرایط در نهایت پژوهش حاضر به صورت گزارش موردی انجام شد. در حالت کلی نتایج تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهد برخی SNPها در سراسر ژنوم انسان اثر دوگانه دارند و ممکن است در ورزشکاران استقامتی منجر به کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی شوند، در حالی که در ورزشکاران سرعتی/ قدرتی خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی را افزایش دهد و یا برخی از فاکتورهای ژنتیکی که بر عملکرد ورزشی و پیشرفت ورزشکاران نخبه تاثیرگذار هستند می‌تواند با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک در افراد غیر ورزشکار همراه باشد.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان دهنده وجود پلی‌مورفیسم‌های جدید در برخی از ژن‌های مرتبط با بیماری دیابت تیپ ۲ و قدرت عضلانی می‌باشد. با توجه به این که برخی از واریانت‌های ژنتیکی که خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیکی را در افراد غیرورزشکار افزایش می‌دهند ممکن است در ورزشکاران بر عملکرد ورزشی و سطوح فعالیت جسمانی تاثیر مثبتی داشته باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود جهت مشخص شدن



نقش این پلی مورفیسم‌ها در ورزشکاران قدرتی نخبه
 بخصوص در ورزشکاران سنگین وزن تحقیقات مشابه‌ای با
 حجم نمونه زیاد صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر بر گرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی
 ورزشی دانشگاه محقق اردبیلی با کد اخلاق

AR.AUMS.REC.1398.548 می باشد. بدینوسیله از
 همکاری ورزشکار محترم و تمامی کسانی که در انجام این
 پژوهش ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته
 است.

References

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(2):88.
2. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *The New England journal of medicine*. 1996;334(12):777.
3. Gibbons A. Diabetes Genes Decline Out of Africa. *American Association for the Advancement of Science*; 2011.
4. Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Sulem P, Helgason H, Grarup N, Sigurdsson A, et al. Identification of low-frequency and rare sequence variants associated with elevated or reduced risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2014;46(3):294.
5. Habibipour R, Keshavarz Kiasarai P. The association study of the E23k Kcnj11 variant with progression of type 2 diabetes among obese individuals in a population in the North of Iran. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2011;13(6):673-80.
6. Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2005;22(5):517-35.
7. Makhzoom O, Kabalan Y, Faizeh A-Q. Association of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a population of Syria: a case-control study. *BMC medical genetics*. 2019;20(1):1-6.
8. Beale EG, Harvey BJ, Forest C. PCK1 and PCK2 as candidate diabetes and obesity genes. *Cell biochemistry and biophysics*. 2007;48(2-3):89-95.
9. Dong Y, Zhang H, Wang X, Feng Q, Chen X, Su Q. A Leu184Val polymorphism in PCK1 gene is associated with type 2 diabetes in Eastern Chinese population with BMI < 23 kg/m². *Diabetes research and clinical practice*. 2009;83(2):227-32.
10. Rees SD, Britten AC, Bellary S, O'Hare JP, Kumar S, Barnett AH, et al. The promoter polymorphism-232C/G of the PCK1 gene is associated with type 2 diabetes in a UK-resident South Asian population. *BMC Medical Genetics*. 2009;10(1):83.



11. Willer CJ, Bonnycastle LL, Conneely KN, Duren WL, Jackson AU, Scott LJ, et al. Screening of 134 single nucleotide polymorphisms (SNPs) previously associated with type 2 diabetes replicates association with 12 SNPs in nine genes. *Diabetes*. 2007;56(1):256-64.
12. Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE. Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF-beta1 transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(11):2697-713.
13. Runtuwene J, Cheng K-C, Asakawa A, Amitani H, Amitani M, Morinaga A, et al. Rosmarinic acid ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity in diabetic rats, potentially by modulating the expression of PEPCK and GLUT4. *Drug design, development and therapy*. 2016;10:2193.
14. Li Y, Liu Y, Chen G. Vitamin A status affects the plasma parameters and regulation of hepatic genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochimie*. 2017;137:1-11.
15. Oda H, Okuda Y, Yoshida Y, Kimura N, Kakinuma A. Phenobarbital reduces blood glucose and gluconeogenesis through down-regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015;466(3):306-11.
16. Amanat S, Ghahri S, Dianatinasab A, Fararouei M, Dianatinasab M. Exercise and Type 2 Diabetes. *Physical Exercise for Human Health: Springer*; 2020. p. 91-105.
17. Praet SF, Van Loon LJ. Optimizing the therapeutic benefits of exercise in type 2 diabetes. *Journal of applied physiology*. 2007;103(4):1113-20.
18. Eynon N, Nasibulina ES, Banting LK, Cieszczyk P, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, et al. The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes. *PloS one*. 2013;8(4):e60570.
19. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*. 2006;14(4):529-644.
20. Eynon N, Hanson ED, Lucia A, Houweling PJ, Garton F, North KN, et al. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports medicine*. 2013;43(9):803-17.
21. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11: genetic polymorphisms and risk of diabetes mellitus. *Journal of diabetes research*. 2015;2015.
22. Phani NM, Guddattu V, Bellampalli R, Seenappa V, Adhikari P, Nagri SK, et al. Population specific impact of genetic variants in KCNJ11 gene to type 2 diabetes: a case-control and meta-analysis study. *PLoS One*. 2014;9(9):e107021.
23. Liu Z, Zhang Y, Feng Q, Li Y, Wu G, Zuo J, et al. Association analysis of 30 type 2 diabetes candidate genes in Chinese Han population. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2006;28(2):124-8.
24. Abdelhamid I, Lasram K, Meiloud G, Halim NB, Kefi R, Samb A, et al. E23K variant in KCNJ11 gene is associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Mauritanian population. *Primary Care Diabetes*. 2014;8(2):171-5.
25. Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z, Zidzik J, Babjakova E, Fabianova M, et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulfonylureas. *European journal of internal medicine*. 2012;23(3):245-9.



26. Lang VY, Fatehi M, Light PE. Pharmacogenomic analysis of ATP-sensitive potassium channels coexpressing the common type 2 diabetes risk variants E23K and S1369A. *Pharmacogenetics and genomics*. 2012;22(3):206-14.
27. Wang D-d, Chen X, Yang Y, Liu C-x. Association of Kir6. 2 gene rs5219 variation with type 2 diabetes: A meta-analysis of 21,464 individuals. *Primary Care Diabetes*. 2018;12(4):345-53.
28. Rastegari A, Rabbani M, Sadeghi HM, Imani EF, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. *Advanced biomedical research*. 2015;4.
29. Nielsen E-MD, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, et al. The E23K variant of Kir6. 2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):573-7.
30. Villareal DT, Koster JC, Robertson H, Akrouh A, Miyake K, Bell GI, et al. Kir6. 2 variant E23K increases ATP-sensitive K⁺ channel activity and is associated with impaired insulin release and enhanced insulin sensitivity in adults with normal glucose tolerance. *Diabetes*. 2009;58(8):1869-78.
31. M't Hart L, van Haeften TW, Dekker JM, Bot M, Heine RJ, Maassen JA. Variations in insulin secretion in carriers of the E23K variant in the KIR6. 2 subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel in the β -cell. *Diabetes*. 2002;51(10):3135-8.
32. Chavali S, Mahajan A, Tabassum R, Dwivedi OP, Chauhan G, Ghosh S, et al. Association of variants in genes involved in pancreatic β -cell development and function with type 2 diabetes in North Indians. *Journal of human genetics*. 2011;56(10):695-700.
33. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, Miyawaki K, Yamaguchi Y, Moritani M, et al. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *Journal of human genetics*. 2007;52(10):781-93.
34. Florez JC, Burt N, De Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*. 2004;53(5):1360-8.
35. Barroso I, Middelberg RP, Harding A-H, Franks PW, Jakes RW, Clayton D, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in β -cell function as well as insulin action. *PLoS Biol*. 2003;1(1):e20.
36. Hu Q, Chen H, Zuo Y, He Q, He X, Simpson S, et al. Role of PCK1 gene on oil tea-induced glucose homeostasis and type 2 diabetes: an animal experiment and a case-control study. *Nutrition & metabolism*. 2019;16(1):12.
37. Lindbloom-Hawley S, LeCluyse M, Vandersande V, Lushington GH, Schermerhorn T. Cloning and characterization of feline islet glucokinase. *BMC veterinary research*. 2014;10(1):130.
38. Fu D, Cong X, Ma Y, Cai H, Cai M, Li D, et al. Genetic polymorphism of glucokinase on the risk of type 2 diabetes and impaired glucose regulation: evidence based on 298, 468 subjects. *PloS one*. 2013;8(2):e55727.
39. Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, et al. Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study. *Diabetes*. 2008;57(1):244-54.



40. Rose CS, Ek J, Urhammer SA, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, et al. A- 30G> A polymorphism of the β -cell-specific glucokinase promoter associates with hyperglycemia in the general population of whites. *Diabetes*. 2005;54(10):3026-31.
41. Siddiqui S, Waghdhare S, Gopi S, Bhargava A, Panda M, Radha V, et al. GCK Gene Screening and Association of GCK Variants With Gestational Diabetes in North Indian Population. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2018;11:1179551418806896.
42. Corvol P, Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocrine reviews*. 1997;18(5):662-77.
43. Gomez-Gallego F, Santiago C, González-Freire M, Yvert T, Muniesa CA, Serratos L, et al. The C allele of the AGT Met235Thr polymorphism is associated with power sports performance. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2009;34(6):1108-11.
44. Alves GB, Oliveira EM, Alves CR, Rached HR, Mota GF, Pereira AC, et al. Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2009;16(4):487-92.
45. Maciejewska-Skrendo A, Ciężczyk P, Chycki J, Sawczuk M, Smółka W. Genetic markers associated with power athlete status. *Journal of human kinetics*. 2019;68(1):17-36.
46. Boraita A, de la Rosa A, Heras ME, Ana I, Canda A, Rabadán M, et al. Cardiovascular adaptation, functional capacity, and angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in elite athletes. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010;63(7):810-9.
47. Charbonneau DE, Hanson ED, Ludlow AT, Delmonico MJ, Hurley BF, Roth SM. ACE genotype and the muscle hypertrophic and strength responses to strength training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(4):677.
48. Zhao B, Mochhala SM, Tham S-y, Lu J, Chia M, Byrne C, et al. Relationship between angiotensin-converting enzyme ID polymorphism and VO₂max of Chinese males. *Life sciences*. 2003;73(20):2625-30.
49. Guo J, Zhang X, Wang L, Guo Y, Xie M. Prevalence of metabolic syndrome and its components among Chinese professional athletes of strength sports with different body weight categories. *PLoS One*. 2013;8(11):e79758.
- 50.



Single nucleotide polymorphisms identification in genes associated to muscles strength and type 2 diabetes in an elite athlete using whole exome sequencing: A Case Report

Bahman Ebrahimi-Torkamani¹, Marefat Siahkhouhian^{1,*}, Ali Khazani¹, Sajad Anoshirvani¹, Lotfali Bolboli¹, Fatemeh Asadi²

1-Department of Physical Education and Sport Sciences, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran.

2-Department of Molecular Genetics, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

Case Report Article

Received: 25 Apr 2021

Accepted: 13 Feb 2022

*Corresponding Author:

Marefat Siahkhouhian;
University of Mohaghegh
Ardabili, Faculty of
Psychology and Educational
Sciences

TEL: +989149132656

Email:

iba.ayden@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction

Genetics, nutrition and lifestyle interact to cause type 2 diabetes and obesity. On the other hand, there are conflicting reports about the effect of strength training on cardiovascular health and metabolic factors in professional heaviest-weight-class athletes. The aim of this article was to report single nucleotide changes in some genes associated with muscle strength and type 2 diabetes in an elite heaviest-weight-class athlete using the WES method.

Case

After obtaining written consent from one of the athletes in the men's national weightlifting team, 5 cc of blood was received. After DNA extraction from blood sample, the WES method was used to examine the genes.

Conclusion

Single nucleotide changes in KCNJ11 (rs5213, rs5215, rs1800467, rs5219) and PCK1 (707555) genes were observed in the athlete's genome. New variants (230845794A> G and 230845977G> A) were also observed in the AGT gene and (61564052A> G and (61573761T> C) in the ACE gene. New studies with larger sample sizes are needed to determine the exact association of these variants with muscle strength or type 2 diabetes in elite heaviest-weight-class in weightlifters.

Keywords

Genes, Exercise, Elite Athletes, Type 2 diabetes, muscles

► **Please cite this article as:** Ebrahimi-Torkamani B, Siahkhouhian M, Khazani A, Anoshirvani S, Bolboli L, Asadi F. Single nucleotide polymorphisms identification in genes associated to muscles strength and type 2 diabetes in an elite athlete using whole exome sequencing: A Case Report. J Neyshabur Univ Med Sci 2022;10(1):154-166.