



Association between the Cyclooxygenase-2 Gene Polymorphism (-765G>C) and Serum Prostaglandin E2 Levels in Patients with Type 2 Diabetes

Rozita Hezarjaribi (M.Sc)¹ , Reza Haji Hosseini (Ph.D)² , Safoura Khajeniazi (Ph.D)^{*3}  

¹ M.Sc in Biochemistry, Department of Biochemistry, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran. ² Professor in Biochemistry, Payame Noor University (PNU), Tehran, Iran.
³ Associate Professor in Clinical Biochemistry, Metabolic Disorders Research Center, Biomedical Research Institute, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Research Article

Abstract

Background and Objective: Cyclooxygenase-2 (COX-2) is a proinflammatory enzyme whose principal product, prostaglandin E2 (PGE2), may contribute to the development of type 2 diabetes. Genetic polymorphisms are among the factors that can influence COX-2 activity or expression. This study aimed to evaluate the association between the COX-2 gene polymorphism (-765G>C) and serum PGE2 levels in patients with type 2 diabetes.

Methods: This case-control study included 50 patients with type 2 diabetes and 50 healthy individuals attending Shahid Sayyad Shirazi Teaching Hospital in Gorgan, Iran. Serum FBS, HbA1c, and PGE2 levels were measured using ELISA kits, and the gene polymorphism was determined by ARMS-PCR.

Results: The COX-2 -765G>C polymorphism was not significantly associated with either diabetes or PGE2. PGE2 levels were higher in patients with diabetes (43.42±31.2) than in healthy controls (17.67±6.38; P<0.05). PGE2 levels were significantly higher in individuals with the CG genotype (41.15±30.99) than in those with other genotypes (P<0.05).

Conclusion: The COX-2 -765G>C polymorphism, as an inflammatory mediator-related variant, had no effect on the risk of diabetes or its complications.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Cyclooxygenase 2; Prostaglandin-E Synthases; Glycated Hemoglobin

*Corresponding Author: Safoura Khajeniazi (Ph.D), E-mail: niazie80@gmail.com



Received 22 Jul 2025 Received in revised form 8 Mar 2026 Accepted 9 May 2026 Available Online 15 Sep 2026

Cite this article as: Hezarjaribi R, Haji Hosseini R, Khajeniazi S. [Association between the Cyclooxygenase-2 Gene Polymorphism (-765G>C) and Serum Prostaglandin E2 Levels in Patients with Type 2 Diabetes]. J Gorgan Univ Med Sci. 2026; 28(2): 43-51. [Article in Persian]





Introduction

Diabetes is currently a major social, economic, therapeutic, and health problem. Various inflammatory mechanisms contribute to the development of diabetes and may cause insulin resistance or inhibit insulin secretion from the pancreatic islets of Langerhans. Inflammatory processes are induced by inflammatory factors such as cytokines. One factor causing inflammation is increased activity of cyclooxygenase-2 (COX-2), which acts on arachidonic acid and leads to prostaglandin synthesis. COX-2 is an important enzyme rapidly induced by inflammatory stimuli such as growth factors. The COX-2 gene is located on chromosome one (q25.2-q25.31), is approximately 3/8 kb long, and contains 10 exons. The -765G>C polymorphism is located in the promoter region of this gene.

The mechanisms altering COX-2 expression in diabetes are not fully understood; however, genetic changes such as polymorphisms may play an important role. Previous studies have identified more than 15 polymorphisms in the COX-2 gene, but -765 G > C (rs20417) in the promoter may eliminate an Sp1-binding site and create a transcription factor-binding site, thereby increasing COX-2 expression.

The rs20417 and rs2066826 polymorphisms, located in the promoter and intron of the COX-2 gene, respectively, have been associated with a higher prevalence of type two diabetes.

Cyclooxygenase 2 produces prostaglandins that can inhibit glucose-stimulated insulin release and activate an inflammatory response, resulting in reduced insulin sensitivity. As regulators of glucose homeostasis, series E prostaglandins may play important roles in glucose production, insulin and glucagon secretion, and the pathophysiology of insulin secretion in type two diabetes.

This study aimed to evaluate the association between the cyclooxygenase 2 gene (-765G>C) polymorphism and serum prostaglandin E2 levels in patients with type two diabetes.

Methods

This case-control study was conducted among 50 patients with type 2 diabetes and 50 healthy individuals aged 55-77 years who attended Shahid Sayyad Shirazi Teaching Hospital in Gorgan, Iran.

Eligibility criteria included patients aged 55 to 77 years with type two diabetes (HbA1C>6.5 mmol/dl). Individuals with underlying diseases or any other inflammatory disease were excluded.

After consent was obtained, a 5-mL blood sample was collected. Half was transferred to a tube containing anticoagulant and stored at -20°C until DNA extraction and polymorphism analysis. Serum was rapidly separated from the other half, collected without anticoagulant, and used to measure PGE2, FBS, and HbA1C.

Polymorphism determination by ARMS-PCR: Genomic DNA was extracted from samples using a Maxell's kit. According to the study by Mazzola et al., the COX-2 gene -765G>C polymorphism was then determined by ARMS-PCR using the following specific primers.

PCR product length: 205bp

Forward Primer: 5'AGGAGAATTTACCTTTCCCC3'

Forward Primer: 5'AGGAGAATTTACCTTTCCCC3'

Reverse Primer: 5'GCTGTATATCTGCTCTATATG3'

Finally, the products were transferred to a 1.5% agarose gel, and band lengths were compared with a size marker.

Serum PGE2 was measured using an ELISA kit according to

the manufacturer's instructions. Serum HbA1c and FBS in the patient and control groups were measured using an autoanalyzer.

Data were analyzed using SPSS-21 with chi-square, ANOVA, t-student, and Mann-Whitney tests, and results were reported as mean and standard deviation. Tests were selected according to whether the data were normally or nonnormally distributed. Results were presented as 95% of the mean standard deviation. Because the CC genotype was very infrequent, it was excluded from some tests. Statistical significance was set at less than 0.05.

Results

Serum PGE2, FBS, and HbA1C levels were higher in patients with type 2 diabetes than in controls (P<0.05). Across all genotypes, serum PGE2, FBS, and HbA1c levels were independent of the C allele. Mean serum PGE2 and FBS levels were identical in the CC and GG genotypes (P<0.001). There was also no significant difference in mean serum HbA1c among the CC, GC, and GG genotypes. Serum PGE2, FBS, and HbA1c levels were nonsignificantly lower in individuals with the CG genotype than in those with other genotypes. Differences in serum PGE2, FBS, and HbA1C between cases and controls with identical genotypes were not statistically significant. Serum PGE2, FBS, and HbA1C values were higher in patients and healthy individuals with the GG genotype than in those with the CC and CG genotypes, and these increases were greater in patients with diabetes than in controls with the same genotypes. The G allele played a major role in increasing serum PGE2, FBS, and HbA1C in individuals with diabetes compared with healthy individuals. Serum PGE2, FBS, and HbA1C were higher in individuals carrying the CG and GG genotypes than in controls with the same genotypes. The association between the COX2 -765 G > C polymorphism and type two diabetes was not significant; 8% of controls and 2% of patients carried the CC genotype. The CG genotype was found in 48% of patients and 44% of controls, whereas the GG genotype was found in an average of 50% of patients and 48% of controls. In both groups, the G allele was more frequent than the C allele, although this difference was not statistically significant. Hardy-Weinberg equilibrium was present between the case and control groups but was not statistically significant; within each group, this equilibrium was also not statistically significant. Patients had higher serum PGE2, FBS, and HbA1C than controls. Serum values for all variables were higher in patients with type two diabetes and the CG or GG genotype than in controls with the corresponding genotypes.

Conclusion

The results indicate no association between type 2 diabetes and the COX-2 gene 765 G> C polymorphism. In other words, the COX-2 gene 765 G> C polymorphism had no effect on the risk of type 2 diabetes or the severity of its complications. Serum PGE2 was nonsignificantly higher in individuals with the CG genotype than in those with the GG genotype. Hardy-Weinberg equilibrium was also not present among the study participants.

Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committees of Golestan University of Medical Sciences (IR.GOUMS.REC.1398.182).

Funding

This article was derived from an approved research project (research code 110181) of the Laboratory Sciences Research Center, Golestan University of Medical Sciences, and was funded by the Vice Chancellery for Research and Technology of Golestan University of Medical Sciences. It was also derived from the master's thesis of Ms. Rozita Hezarjaribi in biochemistry at the Faculty of Basic Sciences, Payame Noor



University.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest.

Authors' Contributions

Rozita Hezarjaribi (M.Sc): Project execution, Data collection and Data analysis.

Reza Haji Hosseini (Ph.D): Project administration and design and Approval of the final manuscript.

Safoura Khajeni (Ph.D): Project administration and design, Interpretation of the results, Drafting of the initial manuscript and Approval of the final manuscript.

The cyclooxygenase 2 -765G>C polymorphism, as an inflammatory mediator, has no effect on the risk of diabetes or its complications.



تحقیقی

همراهی بین پلی مورفیسم ($765G>C$) ژن سیکلواکسیژناز ۲ و سطح سرمی پروستاگلندین E2 در مبتلایان به دیابت نوع دو

رزیتا هزارجریبی^۱، دکتر رضا حاجی حسینی^۲، دکتر صفورا خواجه نیازی^{۳*}

^۱ کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران. ^۲ استاد بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

^۳ دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، پژوهشکده زیست پزشکی، دانشکده علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سیکلواکسیژناز ۲ ($COX-2$) یک آنزیم پیش التهابی است که مهم ترین محصول آن پروستاگلندین E2 (PGE_2) است که می تواند در ایجاد دیابت نوع دو نقش داشته باشد. یکی از عوامل موثر بر فعالیت یا بیان سیکلواکسیژناز ۲، پلی مورفیسم های ژنتیکی است. این مطالعه به منظور ارزیابی همراهی بین پلی مورفیسم ($765G>C$) ژن سیکلواکسیژناز ۲ و سطح سرمی پروستاگلندین E2 در مبتلایان به دیابت نوع دو انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد شاهده روی ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و ۵۰ فرد سالم مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی گرگان انجام شد. سطوح سرمی FBS، HbA1C و PGE_2 با استفاده از کیت الایزا و پلی مورفیسم ژن به روش ARMS-PCR تعیین گردید.

یافته ها: همراهی پلی مورفیسم $765G>C$ ژن $COX-2$ با هر دو متغیر دیابت و PGE_2 از لحاظ آماری معنی دار نبود. سطح پروستاگلندین E2 در افراد مبتلا به دیابت ($43/42 \pm 31/2$) در مقایسه با گروه سالم ($17/27 \pm 1/38$) بالاتر بود ($P<0/05$). سطح پروستاگلندین E2 در افراد با ژنوتیپ CG ($41/15 \pm 30/99$) نسبت به افراد دارای سایر ژنوتیپ ها به طور معنی داری بالاتر بود ($P<0/05$).

نتیجه گیری: پلی مورفیسم $765G>C$ آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ به عنوان یک واسطه التهابی بر خطر دیابت یا پیچیدگی های آن اثری نداشت.

واژه های کلیدی: دیابت نوع دو، سیکلواکسیژناز ۲، پروستاگلندین E2، هموگلوبین گلیکوزیله

* نویسنده مسؤول: دکتر صفورا خواجه نیازی، پست الکترونیکی: niazie80@gmail.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده قدیم گرگان به کردکوی، مجموعه آموزش عالی (شادروان فلسفی)، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری های نوین، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۵۱۶۶۴ داخلی ۶۳۱۰

وصول ۱۴۰۴/۴/۳۱ اصلاح نهایی ۱۴۰۴/۱۲/۱۷ پذیرش ۱۴۰۵/۲/۱۹ انتشار ۱۴۰۵/۶/۲۴

مقدمه

مکانیسم های تغییر دهنده بیان $COX-2$ در دیابت، کاملاً شناخته نشده اند؛ اما برخی تغییرات ژنتیکی مانند پلی مورفیسم می تواند یک نقش مهم در تغییرات بیان آن داشته باشد. مطالعات قبلی بیشتر از ۱۵ پلی مورفیسم را در ژن $COX-2$ نشان داده اند؛ اما یک جایگاه اتصال به Sp1 و ایجاد جایگاه اتصال به فاکتور رونویسی $765G>C$ (rs20417) در پروموتور این ژن می تواند منجر به حذف و در نتیجه منجر به افزایش بیان $COX-2$ شود.^{۱-۶}

همراهی دو پلی مورفیسم rs20417 و rs2066826 که به ترتیب در پروموتور و اینترون ژن $COX-2$ قرار دارند؛ با شیوع بالاتر دیابت نوع دو نشان داده شده است.^۸

آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ پروستاگلندین ها را تولید می کند که می تواند منجر به مهار رهائش انسولین تحریک شده با گلوکز شده و یک پاسخ التهابی را فعال می کند که منجر به حساسیت کمتر به انسولین می شود.^۹ پروستاگلندین های سری E به عنوان تنظیم

امروزه دیابت یکی از مشکلات اصلی اجتماعی، اقتصادی و درمانی - سلامتی است.^۱ مکانیسم های التهابی متنوعی در تکامل دیابت دخیل هستند که ممکن است باعث مقاومت به انسولین و یا مهار ترشح انسولین از جزایر لانگرهانس پانکراس شوند. فرایندهای التهابی به وسیله فاکتورهای التهابی مانند سیتو کین ها ایجاد می شود. از جمله عواملی که منجر به ایجاد التهاب می شود؛ افزایش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ ($COX-2$) است که با اثر بر آراشیدونیک اسید منجر به سنتز پروستاگلندین ها می شود.^{۲،۳} $COX-2$ آنزیم مهمی است که به سرعت به وسیله محرک های التهابی نظیر فاکتورهای رشد القاء می شود.^{۴،۵} ژن $COX-2$ بر روی کروموزوم یک (q25.2-q25.31) قرار گرفته است. طول آن تقریباً ۸/۳ کیلو باز و شامل ۱۰ اگزون است. پلی مورفیسم $765G>C$ در ناحیه پروموتور این ژن قرار گرفته است.^۶

سطح سرمی PGE2 به وسیله کیت الایزا مطابق با دستورالعمل آن اندازه گیری شد. بررسی میزان HbA1c و FBS در سرم بیمار و گروه کنترل به وسیله یک سیستم اتونالایزر انجام شد.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-21 بر اساس مربع کای، آنووا، t-student و تست من وینتی آنالیز و نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار برای متغیرها گزارش شد. همه تست ها بر اساس توزیع نرمال و غیرنرمال بودن داده ها انتخاب شدند. نتایج به صورت ۹۵ درصد انحراف معیار میانگین نشان داده شد. با توجه به اینکه فراوانی ژنوتیپ CC بسیار پایین بود؛ در برخی تست ها این ژنوتیپ حذف شد. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تصویر ژل الکتروفورز محصول PCR در شکل یک آمده است.



شکل ۱: تصویر ژل الکتروفورز محصول PCR ژل آگاروز ۱/۵ درصد برای نمایش طول قطعات حاصل از PCR نمونه ها. ستون های ۱ و ۲ نشان داده کنترل منفی، ستون های ۳ تا ۹ نشان دهنده ژنوتیپ (G/G) که در یک میکروتیوپ (۳ ستون) تکثیر ناحیه مورد نظر که طول آن ۲۰۵bp انجام شده و در دیگری که آلل مورد نظر را نداشته؛ انجام نشده است. ستون های ۵ و ۶ (ژنوتیپ C/C) که در این مورد نیز در یکی از میکروتیوپ های حاوی آلل مورد نظر تکثیر انجام شده و در دیگری که حاوی جفت دوم پرایمر بوده؛ انجام نشده است ستون های ۸ و ۹ ژنوتیپ (G/C) که در هر دو میکروتیوپ با هر دو جفت پرایمرها تکثیر انجام شده است. ستون M سایز مارکر 100bp است.

سطوح سرمی PGE2، FBS و HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بالاتر از گروه شاهد تعیین شد (جدول ۲) ($P < 0.05$).

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و گروه شاهد

گروه ها	میانگین و انحراف معیار سطح سرمی		
	HbA1c	FBS	PGE2
مورد (بیماران)	۸/۲۹±۱/۵۲	۱۸۰/۶۶±۶۵/۴۶	۴۳/۴۲±۳۱/۲
شاهد (سالم)	۵/۲۷±۰/۴۸	۹۰/۱۵±۱۰/۴۲	۱۷/۲۷±۶/۳۸
	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
	P-value		

سطوح سرمی PGE2، FBS و HbA1c برای ژنوتیپ های متفاوت در همه موارد غیر وابسته به آلل C بود. میانگین سطوح سرمی PGE2 و FBS در ژنوتیپ CC و GG یکسان بود (جدول ۳) ($P < 0.001$). همچنین تفاوت معنی داری بین میانگین HbA1c سرم در بین سه ژنوتیپ CC، GC و GG وجود نداشت.

سطوح سرمی PGE2، FBS و HbA1c در افراد با ژنوتیپ CG به طور غیر معنی داری پایین تر از سایر ژنوتیپ ها تعیین شد (جدول ۴).

کننده های هموستاز گلوکز می تواند یک نقش مهم در تولید گلوکز، ترشح انسولین و گلوکاگون و همچنین در پاتوفیزیولوژی ترشح انسولین در نوع دو دیابت داشته باشد.^{۱۱،۱۲}

این مطالعه به منظور ارزیابی همراهی بین پلی مورفیسم ($-765G>C$) ژن سیکلواکسیژناز ۲ و سطح سرمی پروستاگلندین E2 در مبتلایان به دیابت نوع دو انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد شاهده روی ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و تعداد ۵۰ فرد سالم مراجعه کننده در محدوده سنی ۵۵-۷۷ سال به مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی گرگان در سال ۱۴۰۱ انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ($HbA1c > 6.5 \text{ mmol/dl}$) در محدوده سنی ۵۵ تا ۷۷ بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری های زمینه ای یا هر نوع بیماری التهابی دیگر بودند.

پس از اطمینان از کسب رضایت از افراد ۵ میلی لیتر نمونه خون جمع آوری شد که نیمی از آن در لوله حاوی ضد انعقاد ریخته شد و تا زمان منظور استخراج DNA و بررسی پلی مورفیسم در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری گردید. از نصف دیگر نمونه ها بدون ماده ضد انعقاد به سرعت سرم استخراج و برای اندازه گیری PGE2، FBS و HbA1c استفاده شد.

تعیین پلی مورفیسم با روش ARMS-PCR: DNA ژنومی با استفاده از کیت Maxell's از نمونه ها استخراج و سپس به وسیله پرایمرهای اختصاصی به شرح زیر، مطابق با مطالعه Mazzola و همکاران^{۱۳} با استفاده از تکنیک ARMS-PCR پلی مورفیسم $-765G>C$ ژن COX-2 تعیین شد.

طول محصول PCR: 205bp

Forward Primer: 5'AGGAGAATTTACCTTTCCCC3'

Forward Primer: 5'AGGAGAATTTACCTTTCCCC3'

Reverse Primer: 5'GCTGTATATCTGCTCTATATG3'

شرایط دمایی واکنش های PCR در جدول یک آمده است. سرانجام محصولات بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد منتقل و طول باندها با سایز مارکر مقایسه گردید.

جدول ۱: شرایط دمایی واکنش PCR در ترمال سایکلر			
تعداد سیکل ها	مرحله PCR	دما (سانتی گراد)	زمان (ثانیه)
۱	دنا تورا سیون اولیه	۹۴	۱۸۰
	دنا تورا سیون	۹۴	۳۰
۳۵	چسبیدن پرایمرها	۵۴	۴۵
	تکثیر	۷۲	۶۰
۱	تکثیر نهایی	۷۲	۶۰۰

یکسان بالاتر از گروه شاهد بود.

آل G یک نقش اصلی در افزایش سطوح سرمی PGE2، FBS و HbA1C در افراد دیابتی در مقایسه با افراد طبیعی داشت. سطوح سرمی PGE2، FBS و HbA1C در افراد حامل ژنوتیپ CG و GG در مقایسه با گروه شاهد با همان ژنوتیپ بالاتر بود.

همراهی بین پلی مورفیسم $G > C$ 765-ژن COX2 و دیابت نوع دو معنی دار نبود و ۸ درصد از گروه شاهد و ۲ درصد از بیماران حامل ژنوتیپ CC بودند. نسبت ژنوتیپ CG برای بیماران ۴۸ درصد و برای گروه شاهد ۴۴ درصد تعیین شد. در حالی که در بیماران حامل ژنوتیپ GG میانگین ۵۰ درصد و در گروه شاهد ۴۸ درصد تعیین شد (جدول ۵).

با توجه به جدول ۶، در هر دو گروه بیمار و کنترل فراوانی آلل G بیشتر از C بود؛ اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در بین گروه مورد و گروه شاهد، تعادل هاردی واینبرگ برقرار بود؛ اما از نظر آماری معنی دار نبود. در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد نیز این تعادل از لحاظ آماری معنی دار نبود.

با توجه به جدول ۷، بیماران سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1C بالاتری در مقایسه با گروه شاهد داشتند. مقادیر سرمی همه متغیرها در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با ژنوتیپ CG و همچنین GG بالاتر از مقادیر آنها در گروه شاهد با همان ژنوتیپ‌ها بود.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، بین پلی مورفیسم $G > C$ 765 پروموتور ژن COX2 و دیابت نوع دو همراهی معنی داری یافت نشد؛ اما سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1C همراهی معنی داری با بیماری نشان داد.

برطبق نتایج مطالعات مختلف، تناقض بالایی در ارتباط با اثر پلی مورفیسم بر تنظیم فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ وجود دارد؛ ۱۶-۱۳ بنابراین تغییرات سطح PGE2 در دیابت متغیر خواهد بود. یافته‌های ما نشان داد که همراهی بین پلی مورفیسم $G > C$ 765 و دیابت نوع دو از نظر آماری معنی دار نیست. علاوه بر این سطح سرمی PGE2 در افراد حامل ژنوتیپ CC پایین تر از افراد با ژنوتیپ GG و CG بود. بنابراین ژنوتیپ CC ممکن است اثر محافظتی در برابر دیابت نوع دو داشته باشد. مطالعه Cipollone و همکاران^{۱۳} و مطالعه Orbe و همکاران^{۱۴} یافته‌های مطالعه حاضر را تایید می‌کنند.

جدول ۳: مقایسه پارامترهای بیوشیمیایی بین دو ژنوتیپ در افراد سالم			
متغیرها	GC	GG	P-value
PGE2	۱۶/۳ (۲۱/۷، ۱۸/۲)	۱۸/۲ (۲۲/۹، ۱۲/۱)	۰/۵۱۷
FBS	۹۲ (۸۶/۸، ۹۵)	۹۰ (۸۲/۳، ۹۳/۸)	۰/۷۸۶
A1C	۵/۳۰ (۵/۶۵، ۴/۸۵)	۵/۴۵ (۵/۷۰، ۴/۹۹)	۰/۶۱۱

جدول ۴: مقایسه سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1c و فراوانی ژنوتیپهای COX2 در همه افراد مورد مطالعه			
متغیرها	GC	GG	P-value
PGE2	۲۸/۹ (۳۵/۱، ۲۱/۸)	۲۸/۸ (۳۵/۱، ۱۹/۸)	۰/۸۰۲
FBS	۱۶۰ (۲۲۰، ۱۲۳)	۱۶۶ (۲۳۵، ۱۳۶)	۰/۶۵۲
A1C	۸/۰۰ (۹/۲، ۷)	۸/۰۰ (۹/۲۰، ۷/۲۰)	۰/۹۷۶

جدول ۵: توزیع فراوانی آلل‌های پلی مورفیسم در بیماران و افراد سالم			
پلی مورفیسم	ژنوتایپ	تعداد (درصد)	آلل
COX2- 765G>C (مورد)	CC	۱ (۲)	C
	CG	۲۴ (۴۸)	G
	GG	۲۵ (۵۰)	
COX2- 765G>C (شاهد)	CC	۴ (۸)	C
	CG	۲۲ (۴۴)	G
	GG	۲۴ (۴۸)	
P-value		۰/۳۸۵	۰/۵۷۹

جدول ۶: توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها پس از adjust سن، جنس، FBS و HbA1C			
مدل	ژنوتایپ‌ها	گروه مورد (تعداد (درصد))	گروه شاهد (تعداد (درصد))
Codominant	G/G	۲۶ (۵۲)	۲۴ (۴۸)
	G/C	۲۳ (۴۶)	۲۴ (۴۸)
	C/C	۱ (۲)	۲ (۴)
Dominant	G/G	۲۶ (۵۲)	۲۴ (۴۸)
	G/C - C/C	۲۴ (۴۸)	۲۶ (۵۲)
	G/G - G/C	۴۹ (۹۸)	۴۸ (۹۶)
Recessive	C/C	۱ (۲)	۲ (۴)
Over dominant	G/G - C/C	۲۷ (۵۴)	۲۶ (۵۲)
	G/C	۲۳ (۴۶)	۲۴ (۴۸)

تفاوت سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1C بین گروه مورد و شاهد که ژنوتیپ‌های یکسان داشتند؛ از نظر آماری معنی دار نبود. مقادیر سرمی PGE2، FBS و HbA1C در بیماران و افراد سالم با ژنوتیپ GG نسبت به افراد با ژنوتیپ CC و CG افزایش داشت. به‌علاوه میزان این افزایش در افراد مبتلا به دیابت با ژنوتیپ‌های

جدول ۷: مقایسه سطح سرمی PGE2، FBS و HbA1c بین بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو و گروه شاهد با ژنوتیپ‌های مشابه							
میانگین و انحراف معیار سطح سرمی							
P-value	HbA1c	P-value	FBS	P-value	PGE2	تعداد	گروه‌ها
-	۷/۰ *	-	۱۳۲/۰ *	-	۱۸/۹ *	۱	مورد
۰/۰۶۶	۵/۳۴±۰/۵۱	۰/۰۰۱	۹۳/۲۵±۲/۹	۰/۷۸۱	۱۷/۳±۴/۸	۴	شاهد
۰/۰۰۱	۸/۰۵±۱/۹۵	۰/۰۰۱	۱۷۹/۶±۶۷/۹	۰/۰۰۱	۴۱/۱۵±۳۰/۹۹	۲۴	مورد
۰/۰۰۱	۵/۱۷±۰/۵۴	۰/۰۰۱	۸۹/۵±۸/۱	۰/۰۰۱	۱۶/۷±۷/۱	۲۲	شاهد
۰/۰۰۱	۸/۲۳±۱/۲۶۹	۰/۰۰۱	۱۸۳/۶±۶۴/۹	۰/۰۰۱	۴۶/۵۸±۳۲/۰	۲۵	مورد
۰/۰۰۱	۵/۳۶±۰/۴۱	۰/۰۰۱	۹۰/۱۶±۱۲/۹	۰/۰۰۱	۱۷/۷±۶/۰۵	۲۴	شاهد

ژن لپتین، میزان سلول‌ها را از طریق افزایش تکثیر آنها بالا می‌برد.^{۲۱} همچنین سطح پروستاگلندین می‌تواند یک فاکتور پیش‌بینی کننده پاسخ درمانی غیروابسته به سن، چاقی، کنترل گلوکز و التهاب سیستمیک باشد.^{۲۲} در مطالعه Guan و همکاران مسدود کردن رسپتور پروستاگلندین E به‌طور معنی‌داری آلومینوریا را در موش دیابتی کاهش داد و چشم‌انداز جدیدی برای کاربرد هدفمند رسپتور پروستاگلندین E در درمان نفروپاتی دیابتی باز کرد.^{۲۳}

در مطالعه Khalifa و همکاران هیچگونه همراهی معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم و دیابت و همچنین نفروپاتی دیابتی وجود نداشت.^{۲۴} Tan و همکاران یک مطالعه کوهورت مبتنی داوطلبانه در مورد مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ و تقویت تیمار دیابت انجام دادند. یافته‌های آنها نشان داد که کاربرد مهارکننده‌های COX-2 با خطر کاهش یافته شدت تیمار مرتبط است.^{۲۵}

پلی‌مورفیسم‌های ژن در ابتلا به دیابت نوع ۲ دخیل است^{۲۶} که در مطالعات قبلی نقش سندرم متابولیک در این نوع دیابت بسیار حائز اهمیت بود.^{۲۷} در مطالعه Mourad و همکاران همبستگی بین پلی‌مورفیسم COX-2 rs20417 و پروفایل لیپیدی و مارکرهای استرس اکسیداتیو بررسی و نتایج نشان دادند که آلل C با افزایش پیچیدگی‌های دیابت و ارتباط آن با بیماری‌های قلبی همراهی دارد؛ ضمن اینکه ژنوتیپ CC با بروز دیابت نوع ۲ ارتباط مستقیم دارد.^{۲۸}

در مطالعه ما سطح سرمی FBS و HbA1c در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و گروه شاهد اندازه‌گیری شد. مشابه سایر مطالعات سطح سرمی FBS و HbA1c در بیماران با دیابت نوع دو بیشتر از افراد سالم بود. افزایش در مقادیر سرمی FBS و HbA1c مطابق با افزایش PGE2 بود. نکته دیگری که در مطالعه فعلی بررسی شد وجود یا عدم وجود تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مورد مطالعه برای ژنوتیپ‌های موردنظر بود که داده‌های مربوطه با استفاده از SNPSTAT آنالیز شد. نتایج نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه ما این تعادل معنی‌دار نبود یا به عبارتی تعادل برقرار نبود و علت این مورد و عدم معنی‌داری نتایج در سایر موارد نیز شاید تعداد پایین حجم نمونه باشد که در مطالعات بعدی قطعاً با تعداد بالاتر حجم نمونه صحت و دقت این موارد بررسی خواهد شد. ضمن اینکه وجود شرایط هاردی واینبرگ شرایطی دارد از جمله اینکه عوامل مختل کننده در یک جمعیت رخ ندهد. فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در یک جمعیت از نسلی به نسل دیگر ثابت می‌ماند که شاید در مطالعه ما این شرایط فراهم نبود و بنابراین در تحقیق حاضر این تعادل معنی‌دار نبود. انتظار می‌رود که جهش‌های آلل C در تکامل و پیچیدگی‌های بیماری دیابت دخیل باشند. به‌رحال مطالعه ما نشان داد که پلی‌مورفیسم ژن COX-2 و جهش در آلل C نمی‌تواند به تنهایی در تکامل و پیچیدگی بیماری دیابت نوع دو موثر باشد.

مطالعه Capiollone و همکاران نشان داد که بین پلی‌مورفیسم COX-2 765G→C و فعالیت آن همراهی وجود دارد و این پلی‌مورفیسم با خطر پایین‌تر انفارکتوس میوکارد و سکتة قلبی مرتبط است.^{۱۳} Orbe و همکاران مشاهده کردند که پاسخ فنوتیپی گروهی از افراد مبتلا به هایپرکلسترولمی مطلوب است که حامل آلل C پلی‌مورفیسم COX-2 765G<C بودند و carotid IMT پایین‌تر و التهاب سیستمی کمتری دارند. تحقیق این گروه نیز نشان داد که آلل C در این گروه نیز اثر محافظتی بر مارکرهای التهابی و آترواسکلروز پیش‌بالینی دارد.^{۱۴}

مطالعه Kohsaka و همکاران روی ارتباط بین پلی‌مورفیسم COX-2 765 G> C و خطر بالاتر ابتلا به سکتة قلبی و آترواسکلروزیس در جمعیت‌های سفید و آمریکایی-آفریقایی انجام شد و نتایج نشان داد اگرچه آلل C اثر مثبت بر پیشروی سکتة دارد؛ اما نمی‌تواند باعث آترواسکلروزیس در هر دو جمعیت مطالعه شده باشد.^{۱۵}

در مطالعه Upadhyay و همکاران همراهی بین پلی‌مورفیسم ژن COX-2 با سرطان مری نوع سنگفرشی بررسی شد و بیان شد که حضور آلل C پلی‌مورفیسم ژن COX-2 ممکن است منجر به بیان بیشتر آنزیم سیکلواکسیژناز و افزایش تولید پروستاگلندین‌ها شود.^{۱۶} Guo و همکاران نشان دادند که پلی‌مورفیسم COX-2 765G→C با استعداد ابتلا بیشتر به سرطان مری سلول سنگفرشی همراهی دارد.^{۱۷} نتایج مطالعه ما آشکار کرد که PGE2 سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بالاتر از افراد سالم است؛ اما در هر دو گروه مورد و شاهد با ژنوتیپ CC سطح PGE2 پایین‌تر از دو ژنوتیپ دیگر بود. علاوه بر آن فراوانی آلل C در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد بیشتر بود که نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم COX-2 765C اثری بر سطح سرمی PGE2 در دیابت نوع دو ندارد.

در مطالعه Fenske و همکاران بین سطح سرمی PGE2 و سطح گلوکز پلاسما همبستگی وجود داشت؛ اما هیچگونه همراهی با پارامتر کنترل گلیسمی (HbA1c) نداشت.^{۱۸} سطوح سرمی افزایش یافته پروستاگلندین E2 در دیابت ممکن است بر شدت پیچیدگی‌های بیماری اثر داشته باشد. مقدار PGE2 در پی افزایش فعالیت یا بیان COX-2 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو افزایش می‌یابد؛ اما پلی‌مورفیسم COX-2 765 G> C بر این تغییرات بی‌اثر است.^{۱۹} یافته‌های ما نیز همسو با مطالعه Fenske و همکاران^{۱۸} است.

مطالعه قبلی ما نشان داد پلی‌مورفیسم ژن cPLA2 با افزایش سطح سرمی آنزیم فسفولیپاز A2 ارتباط مستقیمی دارد و آنزیم فسفولیپاز A2 با ستر آراشیدونیک اسید سوبسترای آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ را فراهم می‌آورد.^{۲۰}

مسدود کردن رسپتور پروستاگلندین E در موش‌های دارای جهش

حمایت مالی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (کد پژوهشی ۱۱۰۱۸۱) مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و مورد حمایت مالی معاونت تحقیقات فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت. همچنین مقاله حاصل پایان نامه خانم رزیتا هزارجریبی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی از دانشکده علوم پایه دانشگاه پیام نور بود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

رزیتا هزارجریبی: انجام پروژه، جمع آوری داده ها و آنالیز داده ها. دکتر رضا حاجی حسینی: مدیریت و طراحی پروژه و تایید نسخه نهایی مقاله. دکتر صفورا خواجه نیازی: مدیریت و طراحی پروژه، تفسیر نتایج، نوشتن نسخه اولیه مقاله و تایید نسخه نهایی مقاله.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر حمایت مالی تشکر می نمایم.

References

1. Abel ED, Gloyn AL, Evans-Molina C, Joseph JJ, Misra S, Pajvani UB, et al. Diabetes mellitus-Progress and opportunities in the evolving epidemic. *Cell*. 2024 Jul;187(15):3789-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.029>.
2. Kellogg AP, Cheng HT, Pop-Busui R. Cyclooxygenase-2 pathway as a potential therapeutic target in diabetic peripheral neuropathy. *Curr Drug Targets*. 2008 Jan;9(1):68-76. <https://doi.org/10.2174/138945008783431691>.
3. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005 Aug;112(5):759-70. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.568451>.
4. Kamal MV, Damerla RR, Dikhit PS, Kumar NA. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene expression and its association with genes regulating the VEGF signaling pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023 Sep-Oct;13(5):567-74. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2023.07.002>.
5. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in inflammatory and degenerative brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Sep;63(9):901-10. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.9.901>.
6. Papafili A, Hill MR, Brull DJ, McAnulty RJ, Marshall RP, Humphries SE, et al. Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence of role in acute-phase inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct;22(10):1631-36. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000030340.80207.c5>.
7. Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):248-53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.05.030>.
8. Gao J, Kang HF, Ma XB, Tang W, Liu D, Zhao Y, et al. Functional promoter -765 G>C variant in COX-2 gene is associated with the susceptibility of breast cancer in Chinese Han women. *Cancer Cell Int*. 2014 May;14:38. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-14-38>.
9. Konheim YL, Wolford JK. Association of a promoter variant in

با توجه به اینکه مطالعه حاضر به بررسی تغییرات این متغیرها در سنین مختلف نمی پردازد و سن گروه های مورد مطالعه نیز همسان شده است؛ لذا نمی توان آنالیز معنی داری برای این مورد ارائه داد. در مورد جنس نیز به همین صورت است.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان دهنده عدم همراهی دیابت نوع ۲ با پلی مورفیسم C > G 765 ژن COX-2 است و به عبارتی دیگر پلی مورفیسم C > G 765 ژن COX-2 اثری بر خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و شدت پیچیدگی های آن نداشت. سطح سرمی PGE2 در افراد دارای ژنوتیپ CG به طور غیرمعنی داری بیشتر از افراد با ژنوتیپ GG بود. همچنین تعادل هاردی واینبرگ در افراد مورد مطالعه برقرار نبود.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان (IR.GOUMS.REC.1398.182) قرار گرفت.

- the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Hum Genet*. 2003 Oct;113(5):377-81. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-1000-y>.
10. Martín-Vázquez E, Cobo-Vuilleumier N, López-Noriega L, Lorenzo PI, Gauthier BR. The PTGS2/COX2-PGE2 signaling cascade in inflammation: Pro or anti? A case study with type 1 diabetes mellitus. *Int J Biol Sci*. 2023 Aug;19(13):4157-65. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86492>.
11. Eskandari A, Heidari R, Farokhi F, Salimi Z, Ghasemi Z. [Effect of aqueous extract from rhizome of *Cynodon dactylon* L. pers on renal and hepatic catalase activity and testicular histopathology in diabetic rats]. *Feyz Med Sci J*. 2012;16(1):9-16. [Article in Persian]
12. Mazzola S, Lira MG, Benedetti MD, Salvati A, Ottaviani S, Malerba G, et al. COX-2 promoter region polymorphisms in multiple sclerosis: lack of association of -765G>C with disease risk. *Int J Immunogenet*. 2007 Apr;34(2):71-74. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313x.2007.00675.x>.
13. Cipollone F, Toniato E, Martinotti S, Fazia M, Iezzi A, Cuccurullo C, et al. A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *JAMA*. 2004 May;291(18):2221-28. <https://doi.org/10.1001/jama.291.18.2221>.
14. Orbe J, Beloqui O, Rodriguez JA, Belzunze MS, Roncal C, Páramo JA. Protective effect of the G-765C COX-2 polymorphism on subclinical atherosclerosis and inflammatory markers in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors. *Clin Chim Acta*. 2006 Jun;368(1-2):138-43. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.019>.
15. Kohsaka S, Volcik KA, Folsom AR, Wu KK, Ballantyne CM, Willerson JT, et al. Increased risk of incident stroke associated with the cyclooxygenase 2 (COX-2) G-765C polymorphism in African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*. 2008 Feb;196(2):926-30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.010>.
16. Upadhyay R, Jain M, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B.

- Functional polymorphisms of cyclooxygenase-2 (COX-2) gene and risk for esophageal squamous cell carcinoma. *Mutat Res.* 2009 Apr;663(1-2):52-59. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.01.007>.
17. Guo Y, Zhang X, Tan W, Miao X, Sun T, Zhao D, et al. Platelet 12-lipoxygenase Arg261Gln polymorphism: functional characterization and association with risk of esophageal squamous cell carcinoma in combination with COX-2 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics.* 2007 Mar;17(3):197-205. <https://doi.org/10.1097/fpc.0b013e328010bda1>.
18. Fenske R, Weeks A, Brill A, Nall R, Pabitch S, Punt M, et al. Prostaglandin E2 (PGE2) levels as a predictor of type 2 diabetes control in human subjects: A cross-sectional view of initial cohort study data. *The FASEB Journal. Meeting Abstracts: Experimental Biology.* 2017; 31(Special Issue): 675-76. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.675.6.
19. Belouqui O, Páramo JA, Orbe J, Benito A, Colina I, Monasterio A, et al. Monocyte cyclooxygenase-2 overactivity: a new marker of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors? *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(2):153-58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi016>.
20. Khajeniazi S, Marjani A, Shakeri R, Hakimi S. Polymorphism of Secretary PLA2G2A Gene Associated with Its Serum Level in Type2 Diabetes Mellitus Patients in Northern Iran. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(8):1192-97. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190528111225>.
21. Bosma KJ, Andrei SR, Katz LS, Smith AA, Dunn JC, Ricciardi VF, et al. Pharmacological blockade of the EP3 prostaglandin E2 receptor in the setting of type 2 diabetes enhances β -cell proliferation and identity and relieves oxidative damage. *Mol Metab.* 2021 Dec;54:101347. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101347>.
22. Fenske RJ, Weeks AM, Daniels M, Nall R, Pabich S, Brill AL, et al. Plasma Prostaglandin E2 Metabolite Levels Predict Type 2 Diabetes Status and One-Year Therapeutic Response Independent of Clinical Markers of Inflammation. *Metabolites.* 2022 Dec;12(12):1234. <https://doi.org/10.3390/metabo12121234>.
23. Guan Y, Davis L, Breyer MD, Hao CM. Cyclooxygenase-2 contributes to diabetic nephropathy through glomerular EP4 receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2022 Apr;159:106621. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106621>.
24. Salah Khalifa A, Elshebiny A, Mohamed Eed E, Elhelbawy MG, Kamal Rizk S. Genetic variations of tumor necrosis factor- α and prostaglandin-endoperoxide synthase 2 genes among Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Gene Reports.* 2022;29:101678. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101678>.
25. Tan GSQ, Morton JL, Wood S, Trevaskis NL, Magliano DJ, Windsor J, et al. COX2 inhibitor use and type 2 diabetes treatment intensification: A registry-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Jan;207:111082. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.111082>.
26. Suthon S, Tangjittipokin W. Mechanisms and Physiological Roles of Polymorphisms in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb;25(4):2039. <https://doi.org/10.3390/ijms25042039>.
27. Rafeeinia A, Tabandeh A, Khajeniazi S, Marjani A. Metabolic syndrome in preeclampsia women in gorgan. *Open Biochem J.* 2014 Dec;8:94-9. <https://doi.org/10.2174/1874091x01408010094>.
28. Mourad SA, El Arman MM, Mesbah A, Youssef AR, Gouda T, Nada HS, et al. Cyclooxygenase-2 Gene Variant in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Correlation to Lipid Profile and Markers of Oxidative Stress. *Mansoura Medical Journal.* 2025;55(1):20-28. <https://doi.org/10.58775/2735-3990.1494>.