

University of Mosul
College of Pharmacy



**Study of the Relationship between Some Glycemic
and Lipid Profiles with Vitamin D Level and Vitamin
D Receptor Polymorphism in Patients with Insulin
Resistance**

A thesis

**Submitted to the Council of the
College of Pharmacy / University of Mosul
As a partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of
Science in Pharmacy**

By

Farqad Karim Ismail Hasson

(B.Sc. Pharmacy 2007)

Supervised By

Supervisor

Asst. Prof. Dr. Mohammed KJ Alnori

Ph.D. in Clinical Biochemistry

Co-Supervisor

Asst. Prof. Dr. Mohammed A. Ajeel

Ph.D. in Animal Physiology

1446 A.H.

2024 A.D.

Abstract

Background: Vitamin D represents important fat soluble biomolecules. In addition to the great role this vitamin is playing in bone homeostasis and maintenance of normal bone architecture, it seems that, vitamin D have additional impacts in different metabolic aspects. It also has a role in inflammatory response, metabolism and energy production, processing of nutritional products. The downstream reactions at subcellular levels involved vitamin D either directly or indirectly.

Aim of the study: The present study was designed to examine the levels of vitamin D in patients with insulin resistance (diabetes, metabolic syndrome, and obesity). The current study also sought to culminate the association of vitamin D with metabolic molecules (glycemic and lipid parameters) alongside characterization of distinctive proteins involved in insulin response to glycemic changes as an assistant protein, namely N-acetyltransferase-2 (NAT2), Insulin receptor substrate-1 (IRS1), and Insulin growth factor-1 (IGF1). Characterization of gene sequencing of vitamin D receptor (VDR) polymorphism.

Materials and methods: A total of 73 participants were acknowledged to enroll in the present study and sub-classified into 4 groups; control group (n=18), diabetic group (n=20), metabolic syndrome group (n=20), and obese group (n=15). Once recruited, demographic parameters were collected using previously prepared questionnaire. Blood samples withdrawn and divided into 2 parts; one whole blood and one for serum separation. The serum was used to quantify glucose, insulin, vitamin D, and lipid parameters. Whole blood was pelleted and RNA eluted and used for genomic analysis using PCR to quantify gene copy of NAT2, IRS1, and IGF1 and PCR electrophoresis conducted for gel visualization. DNA extracted for VDR polymorphism of TaqI, ApaI, and FokI.

Results: Analysis of results revealed that the concentration of vitamin D (IU/L) in diabetic [16.5 ± 4.4], metabolic syndrome [18.6 ± 3.4], and obesity [14.1 ± 4.8] were significantly ($P < 0.05$) lower than that of the control group [25 ± 5.1]. This changes in vitamin D serum concentration were reciprocally associated with modulation of glycemic and lipid parameters. The results of gene analysis revealed that the fold of change of gene copy of NAT2 is higher in studied groups, with being highest in metabolic syndrome . However, IGF1 fold of change of gene copy is higher in obese group. The results also demonstrated that the fold of change of gene copy of IRS1 is the highest in metabolic syndrome.

The TaqI gene sequence of the VDR demonstrates a nucleotide distribution that is typical of genomic DNA, with a slight preference for guanine (G) and cytosine (C) over adenine (A) and thymine (T). The G-C content surpasses the A-T content, resulting in an A-T/G-C ratio of 0.74. The number of transitions (42) and transversions (68) provides insights into the mutational landscape of the gene. Transitions, which involve a purine-to-purine or pyrimidine-to-pyrimidine change, were less frequent than transversions, which involve a purine-to-pyrimidine or vice versa substitution.

Conclusion: Vitamin D has been shown to be significantly reduced with insulin resistance. This alterations were also shown to have an impact on metabolic parameters rendering body to be susceptible to various challenges of insulin resistance. Moreover, insulin responsive genes were also altered into significant levels and also insulin resistance was associated with VDR polymorphism.



جامعة الموصل

كلية الصيدلة

دراسة العلاقة بين بعض ملامح نسبة السكر في الدم والدهون مع
مستوى فيتامين د وتعدد أشكال مستقبل فيتامين د في المرضى الذين
يعانون من مقاومة الأنسولين

رسالة مقدمة الى مجلس

كلية الصيدلة / جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

فرقد كريم اسماعيل حسون

(بكالوريوس صيدلة 2007)

بإشراف

المشرف الاول

المشرف الثاني

أ.م.د. محمد خالد جمال الدين النوري

أ.م.د. محمد عبدالله عجيل

دكتوراه في الكيمياء الحياتية السريرية

دكتوراه فلسفة حيوان

خلاصة

الخلفية: يمثل فيتامين د جزيئات حيوية مهمة قابلة للذوبان في الدهون. بالإضافة إلى الدور الكبير الذي يلعبه هذا الفيتامين في توازن العظام والحفاظ على بنية العظام الطبيعية ، يبدو أن فيتامين د له تأثيرات إضافية في الجوانب الأيضية المختلفة. كما أن لها دور الاستجابة الالتهابية ، والتمثيل الغذائي وإنتاج الطاقة، وتجهيز المنتجات الغذائية. تضمنت التفاعلات على المستويات تحت الخلوية فيتامين د إما بشكل مباشر أو غير مباشر.

الهدف من الدراسة: تم تصميم الدراسة الحالية لفحص مستويات فيتامين د في المرضى الذين يعانون من مقاومة الأنسولين (مرض السكري ، متلازمة التمثيل الغذائي ، والسمنة). سعت الدراسة الحالية أيضا إلى تتويج ارتباط فيتامين د بالجزيئات الأيضية (معلومات نسبة السكر في الدم والدهون) جنبا إلى جنب مع توصيف الجينات المميزة المشاركة في استجابة الأنسولين للتغيرات في نسبة السكر في الدم كبروتين مساعد ، وهي انزيم ناقل الاسيتيل، ركيزة مستقبلات الأنسولين، وعامل تكون الأنسولين. وكذلك تضمنت الدراسة توصيف التسلسل الجيني لتعدد الأشكال لمستقبلات فيتامين د. المواد والطرق: تم جمع 73 مشاركا للتسجيل في الدراسة الحالية وتصنيفهم إلى 4 مجموعات. المجموعة الضابطة (العدد = 18) ، مجموعة السكري (العدد = 20) ، مجموعة متلازمة التمثيل الغذائي (العدد = 20) ، ومجموعة السمنة (العدد = 15). جمعت البارامترات الديمغرافية باستخدام استبيان معد مسبقا. عينات الدم سحبت وتنقسم إلى 2 أجزاء. دم كامل وواحد لفصل المصل. تم استخدام المصل لتحديد الجلوكوز والأنسولين وفيتامين د ومعلومات الدهون. تم تكوين الدم الكامل واستخلاص الحمض النووي الريبي واستخدامه للتحليل الجينومي باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل لتحديد نسخة الجينات من انزيم ناقل الاسيتيل، ركيزة مستقبلات الأنسولين، وعامل تكون الأنسولين و تفاعل البلمرة الكهربائي الذي تم إجراؤه لتصوير الهلام. استخلاص حمض النووي المستعمل لتعدد الأشكال الجينية لفيتامين د.

النتائج: كشف تحليل النتائج أن تركيز فيتامين د في مرضى السكري $[4.4 \pm 16.5]$ ، متلازمة التمثيل الغذائي $[3.4 \pm 18.6]$ ، والسمنة $[4.8 \pm 14.1]$ كانت أقل بكثير ($P < 0.05$) من المجموعة الضابطة $[5.1 \pm 25]$. ارتبطت هذه التغيرات في تركيز مصل فيتامين د بشكل متبادل ومتزامن مع المعلومات الأيضية كنسبة السكر في الدم والدهون. كشفت نتائج التحليل الجيني أن طية تغيير نسخة الجين من انزيم ناقل الاسيتيل أعلى في مجموعات المرضى، وفي أعلاها في متلازمة التمثيل الغذائي. ومع ذلك، فإن أضعاف جين عامل تكون الأنسولين كانت أعلى في مجموعة السمنة. أظهرت النتائج

أيضا أن طية تغيير النسخة الجينية من ، ركيزة مستقبلات الأنسولين هي الأعلى في متلازمة التمثيل الغذائي.

وأوضحت النتائج أن تسلسل جين تاك-1 لمستقل فيتامين د هو توزيع النوكليوتيدات النموذجي للحمض النووي الجينومي، مع تفضيل طفيف للجوانين والسيتوسين على الأدينين والثايمين. وتجاوزت محتوى الجوانين-السيتوسين محتوى الأدينين-الثايمين وبلغت النسبة 0.74. عدد الطفرات المباشرة (42) والطفرات التحويلية (68). كانت التحولات ، التي تنطوي على تغيير البيورين إلى البيورين أو البيريميدين إلى البيريميدين، أقل تواترا من عمليات التحويل ، التي تنطوي على استبدال البيورين إلى البيريميدين أو العكس.

الاستنتاج: ثبت أن فيتامين د ينخفض بشكل كبير مع مقاومة الأنسولين. كما تبين أن هذه التعديلات لها تأثير على المعلومات الأيضية مما يجعل الجسم عرضة للتحديات المختلفة لمقاومة الأنسولين. علاوة على ذلك ، تم أيضا تغيير الجينات المستجيبة للأنسولين إلى مستويات كبيرة ، كما ارتبطت مقاومة الأنسولين بتعدد الأشكال لجينات مستقبل فيتامين د.