مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۸؛ دوره ۸(شماره ۳) ۲۵۸-۲۵۳

ارتباط پلی‌مورفیسم ژن آدنوزین دآمیناز با چاقی در جمعیت ایرانی

عذرا طباطبایی ملاذی[۱]، پروین امیری[۱]، مهسا نمک چیان[۱]،رویا سعید نژاد[۱]، حسین فخر زاده[۱]، رامین حشمت[۱]، ناهید مهربان[۱]، آرین آریانی کاشانی[۱]، پریچهر یغمایی[۱]، جواد توکلی بزاز[۱]، باقر لاریجانی[۱]، مهسا محمد آملی[۱*]

چکیده

مقدمه: آدنوزین دآمیناز (ADA)، یک پلی‌مورفیسم آنزیمی است که نقش مهمی در تعدیل فعالیت بیولوژیک انسولین دارد. به‌نظر می‌رسد که فعالیت بیش از حد گیرنده A1 آدنوزین سبب بروز آدیپوزیتی در دیابت نوع ۲ شده و آدنوزین در تسهیل عملکرد انسولین بر روی آدیپوسیت‌ها موثر باشد. احتمالاً پلی‌مورفیسم ژن ADA ، با شدت و میزان چاقی در دیابت نوع ۲ مرتبط است.

روش‌ها: دراین مطالعه سعی شده تا نقش پلی‌مورفیسم آدنوزین دآمیناز در افراد چاق ایرانی که به‌طور تصادفی انتخاب شده‌اند، بررسی شود.

یافته‌ها: افزایش معنی داری در فراوانی ژنوتیپ AA آدنوزین دآمیناز در افراد چاق در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد(AA در مقایسه با CA+CC ، P = ۰/۰۱ ، OR : ۳/۴ و ۱۲/۸ – ۱/۰۸ : ۹۵ ٪ CI). هم‌چنین افزایش قابل ملاحظه ای در آلل A و فراوانی ژنوتیپ AA ژن ADA در افراد با سطح بالای پلاسمایی کلسترول در مقایسه با گروه کنترل سالم[(P = ۰/۰۰۰۷، OR : ۸/۴ ، ۴۱/۶ – ۱/۶: ۹۵ ٪ CI) و AA در مقایسه با CA+CC ، P = ۰/۰۰۵ ، ۷/۷–۱/۲: ۹۵ ٪ CI و OR : ۳/۰] وجود داشت. اختلاف آماری معنی‌داری در فراوانی آلل های پلی مورفیسم ژن ADA بیماران چاق با سطوح بالای پلاسمایی کلسترول در مقایسه با بیماران چاق و سطوح پایین‌تر پلاسمایی کلسترول مشاهده شد (۶/۸ – ۱/۰۸: ۹۵ ٪ CI، OR: ۲/۶ و P = ۰/۰۱). در ضمن افزایش معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA ژن ADA در بیماران چاق با سطوح پلاسماییTG بیشتر یا مساوی ۱۵۰ mg/dl در مقایسه با گروه سالم کنترل مشاهده شد (AA در مقایسه با CA+CC ، P = ۰/۰۰۸ ، OR : ۴/۵ و ۱۸/۷ – ۱/۲: ۹۵ ٪CI).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما به نقش ADA در بروز چاقی و همراهی آن با سطوح غیر طبیعی تری‌گلیسرید (TG) و کلسترول اذعان دارد. پیشنهاد می‌شود گیرنده‌های آدنوزین به عنوان نقاط هدف مهمی برای طراحی درمان‌های نوین چاقی و دیس لیپیدمی مد نظر باشند.

واژگان کلیدی: آدنوزین دآمیناز، پلی مورفیسم، چاقی

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی:*** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد، تلفن ۳۸-۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر:۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

تاریخ دریافت:۸۷/۱۰/۸ **تاریخ پذیرش: ۸۸/۲/۲۰**

نسخه انگلیسی این مقاله در مجله Obesity Research and Clinical Practice, 2007;1(3) منتشر شده است.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

مقدمه

آدنوزین دآمیناز (ADA)، یک پلی مورفیسم آنزیمی است که در تمام بافت‌های پستانداران وجود دارد [۱]. ADA باعث دآمیناسیون غیرقابل برگشت آدنوزین به اینوزین و به دنبال آن منجر به تنظیم غلظت داخل سلولی و خارج سلولی آدنوزین می‌شود. لذا به نظر می رسد که ADA نقش مهمی در تعدیل و تنظیم فعالیت بیولوژیک انسولین دارد [۲].

Hoshino و همکاران [۳] افزایش قابل ملاحظه‌ای از فعالیت سرمی دآمیناز در بیماران دیابتی را گزارش نمودند. اخیراً نیز kurtul و همکاران [۴] افزایش قابل ملاحظه فعالیت ADA در سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با گروه سالم کنترل را گزارش کردند. در ضمن سطوح بالای آدنوزین آندوژن خارج سلولی در حیوانات چاق مشاهده شده است [۵].

در مطالعه‌ای که به منظور تعیین دوز اثر بخشی یک نوع آنالوگ آدنوزین در آدیپوسیت های انسان صورت گرفت، ارجحیت اثر آدنوزین در حساسیت به انسولین، با هدف مهار لیپولیز و تحریک انتقال گلوکز مورد بررسی قرار گرفت [۶] و مشاهده گردید که حذف آدنوزین با استفاده از ADA، به‌طور قابل ملاحظه‌ای سبب تحریک لیپولیز و نیز افزایش بارز غلظت انسولین مورد نیاز برای مصرف گلوکز (Half-maximal stimulation of glucose transport) می‌شود. امروزه آگونیست‌های آدنوزین به عنوان عوامل جدید تعدیل کننده متابولیسم در شرایطی مانند دیابت و سایر موارد مقاومت به انسولین مطرحند.

محل ژن ADA ، روی بازوی بلند کروموزوم ۲۰ (۲۰q ۱۲-q۱۳/۱۱) می‌باشد [۷]. این لوکوس از نظر ژنتیکی یکی از لوکوس‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ می‌باشد. شواهدی از ارتباط بین درصد چربی بدن و نشانگرهای موجود در این لوکوس (ADA) در انسان وجود دارد[۸]. Borecki و همکاران [۹] در مطالعه خود شواهد ارتباط بین پلی‌مورفیسم پروتئین ADA و نمایه توده بدنی (BMI) را مشاهده نمودند.

دو آلل هم غالب ۱*ADA و ۲*ADA ژن ADA، منجر به تغییر فعالیت آنزیمی در ADA می‌شوند [۱۰] که به نظر می‌رسد در درجه چاقی افراد دیابتی نوع ۲ دخیل باشند [۱۱]. پلی‌مورفیسم‌های دیگری نیز برای ژن ADA [۱۱] مشخص شده‌اند، که آنالیز linkage disequilibrium ژن ADA در انسان مشخص می نماید که درجه بالایی از پیوستگی بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه مرز بین اولین آکسون و بخشی از اینترون ۱ ژن ADA وجود دارد [۷]. یک تغییر تک نوکلئوتیدی (A/C) در ناحیه ۴۲۲۳ در اولین اینترون ژن ADA که باعث بوجود آمدن سایت برش برای آنزیم آندونوکلئاز MspI می‌شود، مشخص شده است. تقریباً ۵۰٪ فراوانی برای آلل‌های این پلی‌مورفیسم در جمعیت ایتالیایی گزارش شده است [۷].

در مطالعه حاضر، نقش پلی‌مورفیسم ADA ۴۲۲۳ A/C را در جمعیت ایرانی چاق که به طورتصادفی انتخاب شده‌اند، مورد بررسی قرار داده ایم.

روش‌ها

افراد چاق (۷۰ نفر) با نمایه توده بدنی ۳۰ ≤ که از ناحیه ۱۷ تهران انتخاب شده بودند و در محدوده سنی ۶۴ – ۲۵ سال قرار داشتند و ۶۸ فرد سالم نیز به عنوان گروه شاهد از همان جمعیت، انتخاب شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت. رضایت‌نامه کتبی از تمام افراد تحت مطالعه اخذ شد.

برای تمام افراد مورد مطالعه سنجش TG، کلسترول، LDL و HDL صورت گرفت. از افراد تحت مطالعه، نمونه خون در لوله حاوی EDTA گرفته شد و DNA آن استخراج گردید.

آنالیز مولکولی پلی‌مورفیسم ژن دآمینه آدنوزین

برای تعیین پلی‌مورفیسم دو اللی در اینترون ۱ژن ADA از روش RFLP[1] – PCR استفاده شد. توالی پرایمرها به قرار زیر بود:

پرایمر Upstream: ۴۰۷۶ –FOR: ۵' –TATCTCACGGAATCCTCTGG – ۳'

1- Polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

پرایمـــــــر Downstream: ۴۵۸۷- ۵' REV:- ۳' TGCATCAGAGAGGGACAGTT- محـصولات PCR توسط یک آنزیم خـاص (Restriction enzyme) بـه نام MspI برش زده شد کـه پـس از هـضم آنزیمـی باعـث تولیـد قطعـات : ۳۳۳، ۱۰۸، ۲۸، ۴۳ جفـت بـاز(bps) درحضور آلل A و نیـز قطعـات: ۱۸۶، ۱۴۷، ۱۰۸، ۲۸ ، ۴۳ جفت باز(bps) در حـضور آلـل C مـی‌شـود. بـرای انجـام واکنش PCR، ۱۰۰ ng از DNA ژنـومی در حجـم نهـایی ۲۰ µl که محتـوی ۳ mM $Mgcl_2$، ۰/۲۵ mM (Bioline) dNTP'S ، ۵ pmol از هر پرایمـر و ۱ واحـد از Taq پلـی مراز بود ، به کار رفت.

مراحل PCR به ترتیب زیر انجام شدند: دناتوراسیون اولیـه ۷ دقیقه در ^{0C} ۹۵ ، سپس برای ۴۰ چرخه در شرایط زیر قرار گرفت: ۳۰ ثانیه در ^{0C} ۹۵ ، ۴۵ ثانیـه در ^{0C} ۶۵ و در نهایـت ۳۰ ثانیـه در^{0C} ۷۲ و extension نهـایی در ^{0C} ۷۲ بـه‌مـدت ۷ دقیقه . محصول PCR (۵۱۲ bps) بر روی ژل آگـارز ۳/۵٪ که با اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شده بـود، مـورد بررسـی قرار گرفت. محصولات PCRتوسـط MspI در یـک حجـم نهایی ۱۵ µl که شامل ۷ µl محصول PCR، NE × ۱ بـافر، ۱۰ واحد MspI بود ، مورد هضم آنزیمی قرار گرفـت و در دمای ^{0C} ۳۷ برای مدت ۲۴ ساعت انکوبه شـد. در نهایـت محـصولات هـضم شـده بـر روی ژل ۳/۵٪ آگـارز کـه بـا اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شده بود، مشاهده گردید.

قدرت ارتباط بـین گـروه‌هـا و الـل‌هـای مختلـف پلـی مورفیسم ژن ADA با استفاده از نسبت شـانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) برآورد شـد. میـزان معنـی دار بودن با آزمون های آمـاری Chi-square و Fisher Exact محاسبه شد. همه روش‌های آماری با استفاده از نـرم افـزار STATA (ویرایش ۸) انجام گرفت.

یافته‌ها

نسبت مرد بـه زن در افـراد چـاق ۱۵ بـه ۵۵ و در گـروه سـالم (کنترل) ۲۷ به ۴۱ بود. میانگین سن افـراد گـروه چـاق ۱۱± ۴۴ (میانگین ± انحراف معیار) و در گروه سالم ۱۱ ± ۳۶ سـال بـود. متوسط وزن افراد گروه چـاق ۱۰ ± ۸۵ کیلـوگرم بـود. متوسـط BMI در دوگروه چاق و کنترل به ترتیب ۳/۵ ± ۳۴ و ۲ ± ۲۵ بود. میانگین کلسترول و تری‌گلیسرید گروه چـاق به ترتیب ۳۹ ± ۲۱۲ و ۸۹ ± ۱۸۴ mg/dl بود.

فراوانـی آلـل‌هـا و ژنوتیـپ بـا اسـتفاده از موازنـه هـاردی وین‌برگ در گروه کنترل تأیید شد (P = ۰/۱) .

فراوانی آلل وژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن دآمیناز آدنـوزین در افراد چاق در مقایسه با گروه کنترل: توزیع آلـل‌هـا و ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم ژن ADA در افراد چـاق (۳۰ ≤ BMI) با گروه کنترل سالم مقایسه شد. هیچ اختلاف آماری معنی‌داری برای فراوانی آلل ADA بین دو گـروه وجـود نداشـت ولـی افـزایش معنـی‌داری در فراوانـی ژنوتیپ AA در افراد چاق در مقایـسه بـا گـروه کنتـرل مشاهده شد [AA در مقایسه بـا CA + CC، P = ۰/۰۱ ، OR : ۳/۴، (۱۲/۸ – ۱/۰۸): ۹۵٪ CI](جدول ۱).

در مطالعه ما در گـروه افـراد چـاق (n = ۷۰)، ۲۱ نفـر بـا چاقی بیش‌از حد (۳۵ ≤ BMI) بودند. در مقایسه فراوانـی آلل و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن ADA در بیماران بـا چـاقی بیش‌از حـد در مقایـسه بـا گـروه کنتـرل، افـزایش آمـاری معنـی‌داری در فراوانـی ژنوتیـپ AA ژن ADA در گـروه بیمـاران مـشاهده شـد [P = ۰/۰۳، OR : ۳/۹، (۱۹ – ۰/۷) ۹۵٪ CI] (جدول ۱).

در آزمـون رگرسـیون لجـستیک برحـسب سـن و جـنس، اختلاف آماری معنی‌دار در فراوانی آلل و ژنوتیپ بین گروه سالم و افراد چاق مشاهده نشد.

فراوانی الل و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم ژن دآمینـاز آدنـوزین در بیمـاران بـا سـطوح غیرطبیعـی پلاسـمایی کلـسترول و تـری‌گلیـسرید: درمطالعـه مـا فراوانـی آلـل و ژنوتیـپ پلی‌مورفیـسم ژن ADA در بـین دو گـروه افـراد چـاق بـا کلسترول ۲۴۰mg/dl ≤ و یا ۲۴۰ mg/dl < و نیـز بـا گـروه کنترل سـالم مقایـسه شـد. افـزایش آمـاری معنـی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA ژن ADA در بیماران با سطوح بـالای پلاسمایی کلسترول در مقایسه با بیمـاران بـا سـطوح پـایین پلاسمایی کلسترول [AA در مقایسه با CA+CC ، P = ۰/۰۴ ، OR : ۳/۴ ، (۱۳/۹ – ۰/۷) : ٪ CI۹۵] و نیـز در مقایـسه بـا گـروه کنتـرل [P = ۰/۰۰۰۷ ، OR : ۸/۴ ،(۴۱/۶ – ۱/۶): ٪ CI۹۵] مـشاهده شـد. در بررسـی فروانـی آلـل A ژن ADA افزایش معنی داری در بیماران چاق با سطوح بالای پلاسـمایی

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

کلسترول در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت [P = ۰/۰۰۵ ، OR : ۳/۰ ، (۷/۷ – ۱/۲): ٪ CI۹۵]. در مقایسه فراوانی آلل ADA در بیماران چاق دارای سطوح بالای پلاسمایی کلسترول با افراد چاق دارای سطوح پایین پلاسمایی کلسترول نیز اختلاف آماری معنی داربود [P = ۰/۰۱ ، ۲/۶ : OR،(۶/۸ – ۱/۰۸) : ٪ CI۹۵] (جدول ۱).

ما فراوانی ژنوتیپ و آلل ADA در افراد چاق با سطوح تری‌گلیسرید ۱۵۰ mg/dl ≤ در مقایسه با بیماران با تری‌گلیسرید کمتر از ۱۵۰ mg/dl و نیز با گروه کنترل را بررسی نمودیم. افزایش قابل ملاحظه‌ای در فراوانی ژنوتیپ AA ژن ADA در افراد چاق با تری‌گلیسرید بالا در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد [AA در مقایسه با CA + CC، P = ۰/۰۰۸، OR : ۴/۵، (۱۸/۷ – ۱/۲): ٪ CI۹۵] (جدول ۱).

با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک، اختلاف آماری معنی‌داری بین فراوانی ژنوتیپ و آلل گروه‌ها بر حسب سن و جنس مشاهده نشد.

افزایش سطوح پلاسمایی تری گلیسرید و کلسترول در افراد چاق، واضحا با فراوانی ژنوتیپ و آلل ژن ADA همراه بود. در آنالیز رگرسیون لجستیک همراهی چاقی و پلی مورفیسم ژن ADA در جمعیت مورد مطالعه ما مستقل از سطوح کلسترول و تری‌گلیسرید بود.

جدول ۱- فراوانی ژنوتیپ و آلل ADA درافراد چاق و گروه کنترل

	گروه کنترل (n = ٦٨)	افراد چاق (BMI= ۳۰-۳۵) (n = ۷۰)	افراد با چاقی بیش‌از حد (BMI ≥ ۳۵) (n = ۲۱)	افراد چاق با کلسترول ۲٤۰ ≥		P δ	افرادچاق با ۱۵۰ ≥ TG		P γ
				بلی ۱۵ = n	خیر ۵۵ = n		بلی (۳٤ = n)	خیر (۳٦ = n)	
ژنوتیپ									
AA	۵ (٪۷) $^{\#\times\times\bullet\in}$	۱۵ (٪۲۲) $^{\#}$	۵ (٪۲۴) $^{\bullet}$	۶ (٪۴۰) $^{\times\times}$	۹ (٪۱۶)		۹ (٪۲۷) $^{\in}$	۶ (٪۱۷)	
CA	۳۹ (٪۵۸)	۳۱ (٪۴۴)	۸ (٪۳۸)	۷ (٪۴۷)	۲۵ (٪۴۶)	۰/۰۴	۱۳ (٪۳۸)	۱۹ (٪۵۳)	۰/۴
CC	۲۴ (٪۳۵)	۲۴ (٪۳۴)	۸ (٪۳۸)	۲ (٪۱۳)	۲۱ (٪۳۸)		۱۲ (٪۳۵)	۱۱ (٪۳۰)	
P (در مقایسه با گروه کنترل)		۰/۰۵	۰/۰۸	۰/۰۰۲	۰/۲		۰/۰۲	۰/۳	
آلل (n ۲)									
A	۴۹ (٪۳۶)$^{\times}$	۶۱ (٪۴۴)	۱۸ (٪۴۳)	۱۹ (٪۶۳) $^{\times}$	۴۳ (٪۳۹)	۰/۰۱	۳۱ (٪۴۶)	۳۱ (٪۴۴)	۰/۴
C	۸۷ (٪۶۴)	۷۹ (٪۵۶)			۲۴ (٪۵۷)	۱۱ (٪۳۷)	۶۷ (٪۶۱)	۳۷ (٪۵۴)	۴۱ (٪۵۶)
P (در مقایسه با گروه کنترل)		۰/۲	۰/۴	۰/۰۰۵	۰/۶		۰/۱	۰/۳	

P: AA در مقایسه با CA + CC (علایم، نشانگر اختلاف آماری معنی‌دار بین دو گروه هستند)؛

$^{\delta}$ P: افراد چاق با کلسترول ۲۴۰ mg/dl ≥ در مقایسه با گروه چاق باکلسترول ۲۴۰ mg/dl>

$^{\gamma}$ P: افرادچاق با تری گلیسرید ۱۵۰ mg/dl ≥ در مقایسه با گروه چاق باتری گلیسرید ۱۵۰ mg/dl>

$^{\#}$P = ۰/۰۱ , OR :۳/۴ , ٪۹۵ CI (۱/۰۸ – ۱۲/۷۷)

**P = ۰/۰۰۰۷ , OR :۸/۴ , ٪۹۵ CI (۱/۶ – ۴۱/۶)

$^{\in}$P = ۰/۰۰۸ , OR :۴/۵ , ٪۹۵ CI (۱/۲ – ۱۸/۷)

$^{\bullet}$P = ۰/۰۳ , OR : ۳/۴ , ٪۹۵ CI (۰/۷ – ۱۹)

بحث

آدنوزین، یک نوکلئوزید پورینی است که در پلاسما و سایر مایعات خارج سلولی وجود دارد. آدنوزین هورمون موضعی مهمی (نظیر پروستاگلاندین) است که نقش در تنظیم جریان خون، انتقال جریان عصبی، فیزیولوژی عضله صاف و تجمع پلاکتی دارد. اخیراً به تأثیرات متفاوت آدنوزین که از طریق فعالیت گیرنده‌های آدنوزین سطح سلولی اعمال می‌شوند، توجه خاصی شده است [۱۲].

مطالعات نشان داده‌اند که آدنوزین، عملکرد انسولین کبدی را از طریق فعال نمودن گیرنده‌های A2B بی‌اثر می‌کند [۱۳].

در آدیپوسیت‌ها، آدنوزین نقشی تسهیل کننده در فعالیت انسولین دارد. در مطالعات تجربی مشاهده شده که افزایش

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

فعالیت گیرنده A۱ آدنوزین، ممکن است منجر به آدیپوزیتی در افراد دیابتی نوع ۲ شود [۵]. سایر مطالعات نشان داده‌اند که افزایش آدنوزین منجر به افزایش حساسیت انسولین در آدیپوسیت‌ها می‌شود [۱۶-۱۴]. با غیر فعال نمودن آدنوزین خارج سلولی (که به‌صورت خودبخودی از آدیپوسیت‌ها رها می‌شود) ADA در حساسیت انسولین برای انتقال گلوکز اختلال ایجاد می‌کند [۱۷].

با توجه به این که متابولیسم انرژی در آدیپوسیت‌ها رخ می‌دهد، به‌نظر می‌رسد که آدنوزین احتمالاً نقش در کنترل جریان انرژی در آدیپوسیت‌ها از طریق کنترل نمودن فعالیت آدنیلات سیکلاز دارد [۱۸]. دیده شده که انکوباسیون آدیپوسیت‌ها به وسیله ADA ، مهار آدنیلات سیکلاز را که از طریق تخریب آدنوزین رها شده از سلول‌ها صورت می‌گیرد، تقویت می‌کند. لذا به نظر می رسد که تجمع تصاعدی اسیدهای چرب آزاد داخل سلولی ناشی از افزایش لیپولیز، می تواند سبب کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو و میزان ATP در آدیپوسیت‌ها شود [۱۸]. ADA سبب افزایش احتباس ATP در آدیپوسیت‌ها که خود مرتبط با افزایش ثابت لیپولیز است، می‌شود [۱۸].

یافته های حاصل ازمطالعه ما، تاییدی بر نقش ADA در فرآیند چاقی و نیز همراهی آن با سطوح غیرطبیعی کلسترول و تری‌گلیسرید است. این امر می تواند یافته مهمی با توجه به نقش ADA در متابولیسم بافت چربی و پروسه چاقی باشد. اخیراً مطالعه Kurtul و همکاران [۱۹] نشان داده که فعالیت سرمی ADA در افراد چاق در مقایسه با گروه کنترل غیر چاق، افزایش بارزی دارد. براساس یافته‌های ما، توجه به این موضوع ضروری است که گیرنده‌های آدنوزین می‌توانند نقاط هدف مهمی برای روش های درمانی جدید در فرآیند چاقی و دیس لیپیدمی باشند. در مطالعه حاضر، میزان فعالیت ADA سرم در افراد چاق و گروه کنترل بررسی نشده است. هر چند پلی‌مورفیسم A/C ۴۲۲۳ ژن ADA، یک پلی‌مورفیسم عملکردی است، اما چنانچه بررسی‌هایی در آینده به منظور بررسی اثر آلل A برفعالیت آنزیمی آدنوزین دآمیناز در سرم افراد با ژنوتیپ‌های مختلف صورت پذیرد، بسیار مفید خواهد بود. همچنین این امکان وجود دارد که این پلی‌مورفیسم دارای عملکرد نبوده اما دارای پیوستگی با سایر پلی مورفیسم‌های عملکردی ژن ADA باشد. لذا لازم است که در آینده مطالعات بیشتری برای بررسی عملکرد این پلی مورفیسم انجام گیرد.

در ضمن مطالعه با حجم نمونه بیشتر و در سایر جمعیت‌ها می تواند به تایید یافته های ما کمک کند.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر با حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است .

ماخذ

1- Spencer N, Hopkinson D, Harris H. Adenosine deaminase polymorphism in man. *Ann Hum Genet* 1968; 32:9-14.
2- Bottini E, Gloria-Bottini F. Adenosine deaminase and body mass index in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1999; 48:949-51.
3- Hoshino T, Yamada K, Masuoka K, Tsuboi I, Itoh K, Nonaka K, et al. Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 25:97-102.
4- Kurtul N, Pence S, Akarsu E, Kocoglu H, Aksoy Y, Aksoy H. Adenosine deaminase activity in the serum of type 2 diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2004; 47:33-5.
5- Xu B, Berkich DA, Crist GH, LaNoue KF. A1 adenosine receptor antagonism improves glucose tolerance in Zucker rats. *Am J Physiol* 1998; 274:E271-9.
6- Heseltine L, Webster JM, Taylor R. Adenosine effects upon insulin action on lipolysis and glucose transport in human adipocytes. *Mol Cell Biochem* 1995; 144:147-51.
7- Cruciani F, Bernardini L, Santolamazza P, Modiano D, Torroni A, Scozzari R. Linkage disequilibrium analysis of the human adenosine deaminase (ada) gene provides

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]

evidence for a lack of correlation between hot spots of equal and unequal homologous recombination. *Genomics* 2003; 82:20-33.

8- Lembertas AV, Perusse L, Chagnon YC, Fisler JS, Warden CH, Purcell-Huynh DA, et al. Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 2Oq. *J Clin Invest* 1997; 100:1240-7.

9- Borecki IB, Rice T, Perusse L, Bouchard C, Rao DC. An exploratory investigation of genetic linkage with body com- position and fatness phenotypes: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1994; 2:213-9.

10- Hening J, Martinik F, D'Eustachio P. confirmation of the regional localization of genes for human acid-glycosidase and adenosine deaminase by somatic cell hybridisation. *Ann Hum Genet* 1984;48:49-56.

11- Bottini N, Gloria-Bottini F, Borgiani P, Antonacci E, Lucarelli P, Bottini E. Type 2 diabetes and the genetics of signal transduction: a study of interaction between adenosine deaminase and acid phosphatase locus 1 poLymorphisms. *Metabolism* 2004; 53:995-1001.

12- Zouali H, Hani EH, Philippi A, Vionnet N, Beckmann JS, Demenais F, et aL. A susceptibility locus for early-onset non-insulin dependent (type 2) diabetes mellitus maps to chromosome 20q, proximal to the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:1401-8.

13- Yasuda N, Inoue T, Horizoe T, Nagata K, Minami H, Kawata T, et aL. Functional characterization of the adenosine receptor contributing to glycogenolysis and gluconeogenesis in rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol* 2003;459:159- 66.

14- Londos C, Honnor RC, Dhillon GS. cAMP-dependent protein kinase and lipolysis in rat adipocytes. III. Multiple modes of insulin regulation of lipolysis and regulation of insulin responses by adenylate cyclase regulators. *J Biol Chern* 1985;260:15139-45.

15- Ohisalo JJ, Strandberg H, Kostiainen E, Kuusi T, Ehn- holm C. Stimulation of lipoprotein lipase activity of rat adipose tissue and post-heparin plasma by N6-(phenylisopropyl)adenosine. *FEBS Lett* 1981; 132: 121-3.

16- Vannucci SJ, Nishimura H, Satoh S, Cushman SW, Holman GD, Simpson IA. Cell surface accessibility of GLUT4 glucose transporters in insulin-stimulated rat adipose cells. Modulation by isoprenaline and adenosine. *Biochem J* 1992; 288:325-30.

17- Green A. Adenosine receptor down-regulation and insulin resistance following prolonged incubation of adipocytes with an A 1 adenosine receptor agonist. *J Biol Chem* 1987;262:15702-7.

18- Chung FZ, Weber HW, Appleman MM. Extensive but reversible depletion of ATP via adenylate cyclase in rat adipocytes. *Proc* NatL *Acad Sci USA* 1985; 82:1614-7.

19- Kurtul N, Akarsu E, Aktaran S. The relationship between serum total sialic acid levels and adenosine deaminase activity in obesity. *Saud Med J* 2006; 27:170-3.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2024-07-15]