Original Article

Association of adiponectin rs17300539 gene polymorphism with a non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population

Rezaie F[1], Nezhadali M[1*], Hedayati M[2]

1- Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, I. R. Iran.
2- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, I. R. Iran.

Received: 2017/11/8 | Accepted: 2018/06/20

Abstract:

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disorder, resulting from exceeding fat cumulating in the liver. Adiponectin, a protein secreted from the adipose tissue, reduces liver inflammation. In this study, the relationship between adiponectin rs17300539 gene polymorphism and a non-alcoholic fatty liver disease was investigated.

Materials and Methods: This case-control study was conducted on 80 subjects with NAFLD and 80 healthy subjects. The determination of polymorphism rs17300539 of adiponectin gene was performed by the PCR-RFLP method and electrophoresis technique. The plasma levels of adiponectin and insulin hormones were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit.

Results: The results showed that there was no significant difference in allele frequencies between the two groups of the case and control (P>0.05). The body mass index (BMI) in genotype GA carriers was higher than that of genotype GG carriers (P<0.05). Moreover, the diastolic blood pressure in the male patients carrying the genotype GA was higher than that in the genotype GG carriers (P<0.05). In the female patients carrying the genotype GA, the AST and triglyceride levels were higher than the GG female carriers (P<0.05).

Conclusion: It seems that the allele G can be beneficial in reducing the side-effects of the non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver, Adiponectin, Polymorphism, Adipose tissue

* **Corresponding Author.**
Email: ma_nejadali@yahoo.com
Tel: 0098 912 387 5493
Fax: 0098 215 635 6176

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2018; Vol. 22, No 4, Pages 379-386

Please cite this article as: Rezaie F, Nezhadali M, Hedayati M. Association of adiponectin rs-17300539 gene polymorphism with a non-alcoholic fatty liver disease in an Iranian population. ***Feyz*** 2018; 22(4): 379-86.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

ارتباط پلی‌مورفیسم rs17300539 در ژن آدیپونکتین با بیماری کبد چرب غیرالکلی در یک جمعیت ایرانی

فهیمه رضایی [۱]، معصومه نژادعلی [*۲]، مهدی هدایتی [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) یک اختلال مزمن کبدی ناشی از تجمع بیش از حد چربی در کبد است. آدیپو-نکتین، پروتئین مترشحه از بافت چربی، باعث تخفیف التهابات کبدی می‌گردد. در این تحقیق ارتباط پلی‌مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتن با بیماری کبد چرب غیرالکلی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد- شاهدی روی ۸۰ فرد مبتلا به NAFLD و ۸۰ فرد سالم انجام شد. تعیین پلی‌مورفیسم rs17300539 با روش PCR-RFLP و تکنیک الکتروفورز انجام شده است. سطح هورمون‌های آدیپونکتین و انسولین به‌وسیله کیت الایزا اندازه گیری شد.

نتایج : یافته‌ها نشان داد تفاوت معنی‌دار در فراوانی آلل‌ها بین دو گروه مورد و شاهد وجود ندارد ($P>0/05$). میزان BMI در بیماران حامل ژنوتیپ GA بیشتر از حاملین GG بود ($P<0/05$). همچنین، فشار دیاستولیک در مردان بیمار حامل ژنوتیپ GA بیشتر از حاملین GG بود ($P<0/05$). به‌علاوه، در زنان بیمار حامل ژنوتیپ GA میزان تری‌گلیسرید و آسپارتات آمینوترانسفراز بیشتر از زنان بیمار حامل GG بود ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد آلل G در کم شدن عوارض حاصل از بیماری کبد چرب غیرالکلی موثر است.

واژگان کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، آدیپونکتین، پلی‌مورفیسم، بافت چربی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۴، مهر و آبان ۹۷، صفحات ۳۸۶-۳۷۹

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Nonalcoholic fatty liver disease; NFALD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی در بسیاری از کشورهای جهان است [۲،۱]. کبد چرب غیر-الکلی نوعی آسیب بالینی است که در اثر رسوب و تجمع بیش از حد ذرات چربی در سلول‌های کبد ایجاد می‌شود [۲،۱] و ممکن است در نهایت به سیروز کبدی و سرطان کبد تبدیل شود [۱]. از مشخصات این بیماری، اختلال در متابولیزه کردن چربی‌ها، دیابت و فشار خون بالا [۲،۱] و نیز افزایش آسپارتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز کبدی است [۱]. فراوانی بیماری کبد چرب غیرالکلی حدود ۱۰ تا ۳۰ درصد است و در جمعیت بیماران دیابتی نوع ۲ فراوانی آن در حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد گزارش شده است [۳،۲]. فراوانی این بیماری در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار کمتر و در آمریکایی‌هایی اسپانیایی‌تبار و اروپایی‌تبار بیشتر است [۵،۴].

بافت چربی یکی از بافت‌های درون‌ریز فعال است. بیش از ۱۰۰ فاکتور شناسایی شده توسط بافت چربی تولید و ترشح می‌شود که از جمله آنها می‌توان به آدیپوکین‌ها اشاره کرد [۷،۶]. آدیپونکتین یکی از آدیپوکین‌هاست که شامل ۲۴۴ اسید آمینه با وزن مولکولی ۳۰ کیلودالتون می‌باشد؛ در ساختار پلی‌پپتیدی آن ۴ دومین قابل تشخیص است [۸،۶]. آدیپونکتین دو گیرنده به‌نام‌های AdipoR1 و AdipoR2 دارد که به‌ترتیب در کبد و ماهیچه اسکلتی یافت می‌شوند [۹،۶]. آدیپونکتین روی فاکتور نکروز دهنده تومور موثر بوده و مانع بیان، ترشح و عمل آن می‌شود. فاکتور نکروز دهنده تومور یک سیتوکین پیش‌التهابی است که باعث ایجاد التهاب، لیپولیز و تخریب عمل انسولین می‌شود. لذا، آدیپونکتین بر درجات مختلف التهاب کبدی و دیابت نوع دو و نیز کبد چرب غیرالکلی موثر است [۱۰،۸]. مطالعات نشان می‌دهد در بیماری کبد چرب غیرالکلی و سیروز کبدی میزان آدیپونکتین کاهش می‌یابد [۱۱،۷]. متابولیسم چربی در کبد به‌وسیله پروتئین کیناز وابسته به آدنوزین مونوفسفات تنظیم می‌گردد که توسط آدیپونکتین فعال می‌شود؛ از-این‌رو به‌دلیل کاهش غلظت آدیپونکتین در این بیماران، سطح تری‌گلیسرید و LDL افزایش می‌یابد [۱۴-۹]. اثرات متقابل آدیپو-نکتین و کبد چرب غیرالکلی به‌دلیل نقش آدیپونکتین در افزایش میزان اکسیداسیون اسید چرب، کاهش گلکونئوژنز و نوولیپوژنز است؛ به‌عبارت دیگر، آدیپونکتین در متابولیسم لیپیدها و عمل

[۱] دانشجو، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

[۲] استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

[۳] دانشیار، مرکز تحقیقات علمی سلولی و مولکولی، غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**

اسلامشهر، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۲۳۸۷۵۴۹۳ **دورنویس:** ۰۲۱۵۶۳۵۶۱۷۶

پست الکترونیک: ma_nejadali@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۸/۱۷ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۳/۳۰

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

انسولین نقش دارد [۱۷-۱۵]. علاوه براین، آدیپونکتین در تنظیم میزان AST و ALT موثر است و باعث کاهش سطح آن‌ها می شود [۱۲،۹]. اثر متقابل عوامل محیطی و فاکتورها ژنتیکی فنوتیپ‌های کبد چرب غیرالکلی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های معمول در جمعیت آسیایی از جمله فاکتور خطر برای ابتلا به کبد چرب غیرالکلی است [۱۹،۱۸]. مطالعات نشان می‌دهند بین تغییرات در سطح نوکلئوتید و سطح آدیپونکتین ارتباط وجود دارد. تحقیقات زیادی در زمینه بررسی اثرات پلی‌مورفیسم‌ها در ایجاد بیماری کبد چرب انجام شده است [۱۱]. برخی مطالعات نشان می‌دهند بین پلی‌مورفیسم rs17300539 و سطح آدیپونکتین ارتباط وجود دارد [۲۱،۲۰،۱۶]. تحقیقات Trlated و همکارانش در ایالات متحده آمریکا نشان داد پلی-مورفیسم rs17300539 نقش بازدارنده در ترشح آدیپونکتین داشته و باعث کاهش آدیپونکتین پلاسما می‌گردد [۲۲]. بررسی‌های انجام شده روی پلی‌مورفیسم rs17300539 در برخی جمعیت‌ها نشان داده است که آلل G باعث افزایش بیان ژن آدیپونکتین و همچنین افزایش ترشح آن می‌گردد [۲۱]. این در حالی است که در مطالعه Hivert و همکاران آلل G پلی‌مورفیسم rs17300539 با کاهش سطح آدیپونکتین و افزایش ابتلا به سندروم متابولیک، دیابت نوع ۲ و تری‌گلیسرید ارتباط نشان داده است [۲۳]. در این مطالعه فراوانی پلی‌مورفیسم rs17300539 و ارتباط آن با متغیرهای بیوشیمیایی، تن‌سنجی و بیماری کبد چرب غیرالکلی در یک جمعیت ایرانی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به‌روش مورد-شاهدی در بازه زمانی شهریور ۱۳۹۵ لغایت مهر ۱۳۹۶ انجام شد. در این مطالعه از بین مراجعه-کنندگان به بیمارستان‌های بوعلی و امیرالمومنین تهران که تشخیص کبد چرب غیرالکلی آنان با سونوگرافی تائید شده بود، ۸۰ نفر به-عنوان بیمار انتخاب شدند و از افرادی که به‌دلایل مختلف مراجعه کرده بودند و نتایج سونوگرافی کبد آنها طبیعی بود، ۸۰ نفر به-عنوان شاهد انتخاب گردیدند. استخراج DNA و اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی و تعیین پلی‌مورفیسم در پژوهشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. همه افراد انتخاب شده ایرانی بوده و از افراد غیر ایرانی اعم از افغان در پژوهش استفاده نشده است. شرط ورود به مطالعه عدم مصرف الکل و داروهای متابولیکی بود، زیرا داروهایی مانند متفورمین که برای درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی تجویز می‌شود موجب تغییر در سطح هورمون آدیپونکتین می‌گردد [۲۵،۲۴]. جهت رعایت موازین اخلاقی، اطلاعات درباره پژوهش و اهداف به افراد داده شد و در صورت داشتن رضایت کامل در این مطالعه وارد شدند. برای هر فرد پرسشنامه عمومی و پزشکی شامل سابقه بیماری، مصرف دارو و غیره تکمیل شد. از افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های مذکور با رعایت ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی گرفته شد. پنج میلی‌لیتر از نمونه مذکور در لوله حاوی EDTA و ۵ میلی‌لیتر باقی‌مانده در لوله فاقد ضد انعقاد ریخته شد. بعد از لخته شدن خون در لوله فاقد ضد انعقاد، سرم به کمک سانتریفوژ (۱۰ دقیقه ۳۰۰۰ RPM) جدا گردید و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. DNA ژنومی از لوله‌های خون تام حاوی ضد انعقاد با روش Salting out استخراج گردید [۲۶] و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. شاخص توده بدنی از تقسیم وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر اندازه‌گیری شد [۱۴،۱۶]. سطح هورمون‌های آدیپونکتین و انسولین با استفاده از کیت الایزا شرکت مرکودیا تعیین شد. در این مطالعه اندازه‌گیری قند خون ناشتا، کلسترل تام، تری‌گلیسرید، LDL-C، HDL-C، ALT و AST به‌وسیله کیت پارس‌آزمون و با روش الایزا توسط دستگاه Biotechnica مدل BT3500 انجام شد. جهت تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم rs17300539 در ژن آدیپونکتین از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. برای این کار نیاز به دو پرایمر بود که توسط نرم‌افزارهای gene runner و الیگو طراحی شد و توالی آن در جدول شماره ۱ آمده است. عملکرد اختصاصی آغازگرها با پایگاه Blast تائید شد. برای تعیین پلی‌مورفیسم ابتدا به‌وسیله PCR یک توالی ۲۹۶ جفت بازی حامل پلی‌مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتین در دستگاه ترموسایکلر BioRad ساخت کشور آمریکا تکثیر شد. جهت انجام واکنش PCR، مخلوط واکنش با حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل Master mix (dNTP, Taq polymerase, $MgCl_2$)، یک میکرولیتر DNA ژنومی، یک میکرولیتر از هر پرایمر با غلظت ۱۰ پیکومول بر میکرولیتر و آب مقطر تهیه شد. تمامی مواد مورد نیاز PCR از شرکت سیناژن تهیه گردید. برنامه تنظیم شده برای ترموسایکلر برای عملکرد بهتر پرایمر در دو مرحله و بدین‌صورت بود: مرحله دناتوراسیون ابتدایی به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی-گراد، سپس، ۱۰ سیکل برای هر سیکل، دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۶۵ درجه سانتی-گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه و گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به-مدت یک دقیقه. سپس، ۲۰ سیکل شامل: دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در ۶۰ درجه سانتی-گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، گسترش در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

دقیقه و در پایان ۲۰ سیکل گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه انجام شد.

جدول شماره ۱- پرایمرهای استفاده شده برای انجام PCR

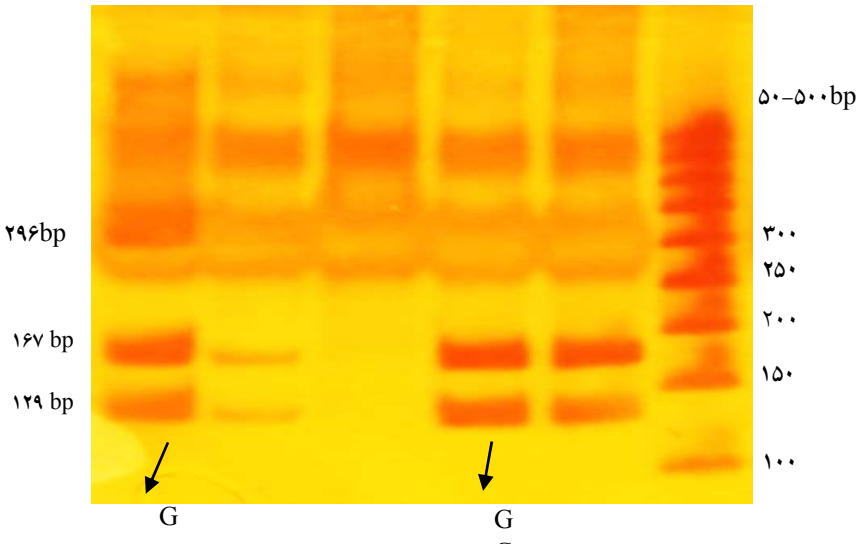
نقطه ذوب درجه سانتی‌گراد	اندازه توالی (bp)	Reverse Primer (5'→3')	Forward primer (5'→3')	پلی مورفیسم شماره rs
۶۳/۳	۲۹۶	CCTGGAGAACTGGAA GCTGC	AGGCTCTGTGTGGACT GTGGA	rs17300539 (-11391 G/A)

صحت تکثیر قطعه مورد نظر به‌وسیله تکنیک الکتروفورز روی ژل آکریل‌آمید ۸ درصد بررسی گردید و رنگ‌آمیزی ژل با استفاده از نیترات نقره انجام شد. ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتین با استفاده از تکنیک RFLP و آنزیم محدود کننده MspI تعیین شد. جایگاه برش برای آنزیم محدود کننده *MspI* به ترتیب زیر بود: 3’ ...C↓CGG...5’ و 5’ ... C↑GGC...3’. جهت تعیین ژنوتیپ مخلوط واکنش شامل ۵ میکرولیتر محصول PCR، ۹ میکرولیتر آب مقطر، ۱ میکرولیتر بافر Tango و ۰/۵ میکرولیتر آنزیم MspI µl /U ۱۰ تهیه گردید و در دمای ۳۷ °C به‌مدت ۴ ساعت هضم شد. با تکنیک الکتروفورز، قطعات حاصل از هضم آنزیمی تفکیک شد و مورد بررسی قرار گرفت. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت درصد بیان شد. برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی و خصوصیات دموگرافیک در افراد سالم و بیمار از آزمون‌های t مستقل و من-ویتنی و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شد. با استفاده از رگرسیون لجستیک ارتبـاط بین خطر ابتلا به بیماری و هریک از ژنوتیپ‌هـا مورد بررسی قرار گرفت. مقایسه بین ژنوتیپ‌ها در بیماران به تفکیک زن و مرد و نیز سالم یا بیمار بودن با استفاده از روش‌های ذکر شده انجام شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ درنظر گرفته شد و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده گردید.

نتایج

در این پژوهش ۸۰ نفر به‌عنوان گروه بیمار و ۸۰ نفر به-عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. میانگین سنی افراد بیمار ۴۴/۳۲ و افراد سالم ۳۵/۴۲ سال بود. تعداد ۴۶ زن سالم (۵۷/۵ درصد)، ۳۴ مرد سالم (۴۲/۵ درصد)، ۳۷ زن بیمار (۴۶/۳ درصد) و ۴۳ مرد بیمار (۵۳/۸ درصد) در مطالعه وارد شدند که تفاوت دو گروه از نظر جنسیت افراد معنی‌دار نبود (جدول شماره ۲). نتیجه الکتروفورز محصولات PCR پلی‌مورفیسم rs17300539 با استفاده از تکنیک RFLP و توسط آنزیم MspI در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. ژنوتیپ GA شامل سه باند با طول‌های ۲۹۶، ۱۶۷ و ۱۲۹ bp، ژنوتیپ GG شامل دو باند با طول‌های ۱۲۹ و ۱۶۷ bp و ژنوتیپ AA شامل یک قطعه با طول ۲۹۶ bp است که در پژوهش حاضر مشاهده نشد (شکل شماره ۱). فراوانی ژنوتیپ GG در پلی‌مورفیسم rs17300539 به‌ترتیب در افراد سالم و بیمار ۹۶/۳ و ۹۰ درصد و فراوانی ژنوتیپ GA ۳/۸ و ۱۰ درصد بود (جدول شماره ۳). تحلیل رگرسیونی ژنوتیپ‌ها نشان داد بین ژنوتیپ‌های GG و GA و بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباطی وجود ندارد. فراوانی آلل G در دو گروه سالم و بیمار به-ترتیب ۹۸ و ۹۵ درصد بود. تحلیل رگرسیونی آلل G نشان داد تفاوت معنی‌دار بین فراوانی آلل G در گروه سالم و بیمار وجود ندارد ($P>۰/۰۵$). ارتباط بین ژنوتیپ‌های GG و GA و پلی-مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتین با متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی در دو گروه سالم و بیمار بررسی شد (جدول شماره ۴). نتایج نشان می‌دهد میزان نمایه توده بدنی و فشار دیاستولیک در افراد بیمار حامل ژنوتیپ GA بیشتر از حاملین GG می‌باشد. در گروه سالم بین متغیرهای بیوشیمیایی و تن‌سنجی با ژنوتیپ‌های GG و GA ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. همان‌طور که در جدول شماره ۵ آمده است میزان تری‌گلیسرید و آنزیم AST در زنان بیمار حامل ژنوتیپ GA بیشتر از زنان بیمار حامل GG است ($P<۰/۰۵$). همچنین، سطح کلسترول تام در زنان بیمار حامل ژنوتیپ GA از حاملین GG بیشتر بود، اما اختلاف آنها معنی‌دار نبود. در مردان بیمار، حاملین ژنوتیپ GA در مقایسه با حاملین ژنوتیپ GG فشار دیاستولیک بیشتر داشتند. به‌علاوه، نتایج نشان داد در بیماران تفاوت معنی‌دار بین حاملین ژنوتیپ GA نسبت به GG از نظر تری‌گلیسرید، آنزیم AST و فشار دیاستولیک وجود دارد. سطح سرمی تری‌گلیسرید، قند خون ناشتا، HDL، AST، ALT و فشار دیاستولیک در افراد بیمار بالاتر از افراد سالم بود. سطح آدیپونکتین در افراد بیمار پایین‌تر از افراد سالم بود و نمایه توده بدنی (BMI) در افراد بیمار بالاتر بود.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]



شکل شماره ۱- نتیجه هضم آنزیمی پلی‌مورفیسم rs17300539 توسط آنزیم MspI: در این شکل طول قطعات بریده شده به‌وسیله آنزیم نمایش داده شده است. این قطعات در ژنوتیپ GA شامل سه باند با طول‌های ۲۹۶، ۱۶۷ و bp ۱۲۹ و در ژنوتیپ GG شامل دو باند با طول‌های ۱۲۹ و bp ۱۶۷ می‌باشد. ژنوتیپ AA نیز شامل یک باند با طول bp ۲۹۶ می‌باشد که در پژوهش حاضر وجود نداشت.

جدول شماره ۲- توزیع متغیرهای دموگرافیک و پروفایل‌های قند و لیپید و هومون‌های انسولین و آدیپونکتین در گروه‌های مطالعه

متغیر	بیمار (n=۸۰)	سالم (n=۸۰)	*P*
جنس (زن/ مرد)	۴۳/۳۷	۳۴/۴۶	NS
سن	۴۴/۳۳±۹/۶	۳۵/۴۲±۸/۵	NS
BMI (Kg/M^2)	۲۸/۷۴±۴/۶	۲۳/۶۱±۲/۹	*P*<۰/۰۰۱
FBS (Mg/Dl)	۹۱/۹۸±۱۳/۸	۹۲/۰۸±۸/۰۳	*P*<۰/۰۱
Cholesterol (mg/dL)	۱۵۲/۰۱±۶۹/۹	۱۰۵/۶۸±۲۵/۰۱	NS
Triglyceride (mg/dL)	۱۷۰/۳۰±۴۳/۲	۹۷/۵±۴۲/۹	*P*<۰/۰۰۱
LDL (mg/dL)	۹۴/۱۶±۳۰/۶	۸۹/۰۶±۲۲/۵	NS
HDL (mg/dL)	۳۵/۱۵±۱۲/۶	۴۸/۴۲±۱۲/۱	*P*<۰/۰۰۱
AST (IU/L)	۲۶/۴۴±۸/۳	۱۶/۵۵±۴/۴	*P*<۰/۰۰۱
ALT (IU/L)	۳۵/۳۳±۱۷/۲	۱۷/۹۱±۷/۸	*P*<۰/۰۰۱
Insulin (mM/L)	۲۲/۴۵±۳۳	۱۱/۵۷±۱۱/۴	NS
Adiponectin (mM/L)	۵۳/۸۹±۲۵/۶	۷۱/۴۳±۳۰/۴	*P*<۰/۰۰۱
Dystolic Pressure (mmHg)	۸/۰۹±۰/۶۷	۷/۹۵±۰/۳۵	*P*<۰/۰۵
Systolic Pressure (mmHg)	۱۲/۲±۱/۸	۱۱/۴۸±۱/۳	NS

جدول شماره ۳- ارتباط ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs17300539 با کبد چرب غیرالکلی

ژنوتیپ	بیمار	سالم	OR (CI=٪۹۵)	*P*
rs17300539	N=۸۰	N=۸۰		NS
GG	۷۲ (٪۹۰)	۷۷ (٪۹۶/۳)	۲/۸۵۲ (۰/۲ -۲۳/۴)	NS
GA	۸ (٪۱۰)	۳ (٪۳/۸)	۰/۳۵ (۰/۰۹ -۱/۳۷)	NS
G	۱۵۲ (٪۹۵)	۱۵۷ (٪۹۸)	۲/۷۵ (۰/۷۲ -۱۰/۵۸)	NS
A	۸(٪۰/۵)	۳ (٪۲)	۰/۳۶ (۰/۰۹-۱/۳۹)	NS

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

جدول شماره ۴- بررسی پارامترهای بیوشیمیایی در گروه‌های مطالعه

متغیر	بیمار (n=۸۰)		سالم (n=۸۰)		P بیمار	P سالم
ژنوتیپ	GG	GA	GG	GA		
تعداد	۷۲	۸	۷۷	۳		
جنس (زن/ مرد)	(۳۹/۳۳)	(۴/۴)	(۳۴/۴۳)	(۰/۳)		
BMI (Kg/M^2)	۲۳/۳۷۶	۲۸/۰۳۱	۲۲/۶۶۰	۲۳/۵۶۷	P<۰/۰۵	NS
FBS (Mg/Dl)	۹۱/۶۷	۹۴/۷۵	۹۰/۸۷	۸۷/۷۵	NS	NS
Cholesterol (mg/dL)	۱۷۰/۸۱	۱۶۵/۷۵	۱۴۱/۷۵	۱۶۸/۱۸	NS	NS
Triglyceride (mg/dL)	۱۵۱/۱۹	۱۵۶/۳۸	۹۶/۱۸	۹۵/۲۵	NS	NS
LDL (mg/dL)	۹۲/۷۱	۱۰۷/۱۸	۸۹/۸۸	۸۸/۸۶	NS	NS
HDL (mg/dL)	۳۴/۸۱	۳۸/۲۵	۵۱/۴۵	۴۸/۹۹	NS	NS
AST (IU/L)	۲۶/۲۳	۲۸/۳۸	۱۸/۰۵	۱۷/۶۵	NS	NS
ALT (IU/L)	۳۵/۲۰	۳۵/۶۳	۱۸/۳۵	۱۶/۶۴	NS	NS
Insulin (mM/L)	۲۱/۹۶	۲۶/۸۸	۱۲/۵۴	۸/۶۵	NS	NS
Adiponectin (mM/L)	۵/۴۱	۵/۱۶	۷/۷۲	۷/۵۵	NS	NS
Dystolic Pressure (mmHg)	۸/۰۴	۸/۵۶	۷/۹۲	۸	P<۰/۰۵	NS
Systolic Pressure (mmHg)	۱۲/۱۹	۱۳/۰۶	۱۱/۵۹	۱۱/۴۳	NS	NS

جدول شماره ۵- بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و نمایه توده بدنی در بیماران حاملین ژنوتیپ GG و GA با توجه به جنسیت

متغیر	مردان بیمار (n=۴۳)		زنان بیمار (n=۳۷)		P مردان	P زنان
ژنوتیپ	GG	GA	GG	GA		
تعداد	۳۹	۴	۳۳	۴		
BMI (Kg/M^2)	۲۹/۲۹۳	۳۴/۱۶۸	۲۷/۶۰۱	۲۹/۸۹۵	NS	NS
FBS (Mg/Dl)	۹۰/۸۷	۸۷/۷۵	۹۲/۶۱	۱۰۱/۷۵	NS	NS
Cholesterol (mg/dL)	۱۶۸/۱۸	۱۴۱/۷۵	۱۷۳/۹۱	۱۸۹/۷۵	NS	NS
Triglyceride (mg/dL)	۱۶۸/۱۹	۱۴۱/۳۷۵	۱۳۹/۳۳	۲۲۳/۵۰	NS	P<۰/۰۵
LDL (mg/dL)	۱۰۰/۲۶	۱۱۰/۷۵	۸۳/۷۹	۱۰۳/۶۰	NS	NS
HDL (mg/dL)	۳۴/ ۷۷	۳۹	۳۴/۸۵	۳۷/۵۰	NS	NS
AST (IU/L)	۲۷/۳۴	۲۵/۵۰	۲۴/۹۱	۳۱/۲۵	NS	P<۰/۰۵
ALT (IU/L)	۳۶/۵۲	۲۳/۵۰	۳۳/۶۴	۳۸/۷۵	NS	NS
Insulin (mM/L)	۲۵/۹۴	۱۴/۸۵۰	۱۷/۲۶	۳۸/۹۲	NS	NS
Adiponectin (mM/L)	۴/۸۷	۴/۹۸	۷/۰۴	۵/۳۵	NS	NS
Dystolic Pressure (mmHg)	۸/۰۵	۸/۶۲	۸/۰۳	۸/۵	P<۰/۰۵	NS
Systolic Pressure (mmHg)	۱۲/۲۰۵	۱۳/۱۲	۱۲/۱۸	۱۳	NS	NS

بحث

در پژوهش حاضر فراوانی پلی‌مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتین و ارتباط آن با متغیرهای بیوشیمیایی و شاخص توده بدنی بررسی شد. یافته‌های این تحقیق نشان داد اگرچه فراوانی آلل G در افراد سالم بیشتر است، اما تفاوت معنی‌دار نیست. همچنین، تفاوت معنی‌دار در میانگین تری‌گلیسرید، AST و نمایه توده بدن در بیماران حامل ژنوتیپ GG نسبت به GA مشاهده شد. مطالعات متعددی در زمینه ارتباط SNPهای ژن آدیپونکتین با بیماری کبد چرب غیرالکلی انجام شده است. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند بیماری کبد چرب غیرالکلی شانس ابتلا به بیماری متابولیک را افزایش می‌دهد [۲۲]. در جمعیت مورد مطالعه ما فراوانی آلل G پلی‌مورفیسم rs17300539 در بیماران ۹۵ درصد و در افراد سالم ۹۸ درصد بود و تفاوت معنی‌داری نداشتند. فراوانی ژنوتیپ GG در گروه سالم ۹۶/۳ درصد و در بیماران ۹۰ درصد و نیز فراوانی ژنوتیپ GA در گروه سالم ۳ درصد و در بیماران ۱۰ درصد بود. تحلیل آماری داده‌ها تفاوت معنی‌داری را در فراوانی ژنوتیپ‌ها بین گروه سالم و بیمار نشان نداد؛ یعنی ارتباطی بین ژنوتیپ‌های این پلی‌مورفیسم و بیماری کبدچرب غیر-الکلی وجود نداشت. برخلاف نتایج ما، Hivert و همکاران بیان کرده‌اند که آلل G در پلی‌مورفیسم rs17300539 ژن آدیپونکتین

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

با افزایش ابتلا به سندرم متابولیک در ارتباط است و امکان ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد [۲۳]. مطالعه Trlated و همکاران روی ۱۲۸۵ زن و ۹۶۷ مرد در ایالات متحده آمریکا نشان داد پلی-مورفیسم rs17300539 به‌عنوان مهار کننده ترشح آدیپونکتین عمل می‌کند و باعث کم شدن آدیپونکتین پلاسما و عملکرد آن می‌گردد [۲۲]. مطالعه انجام شده توسط Wassel و همکاران در جمعیت مبتلا به بیماری قلبی و عروقی نیز ارتباط پلی‌مورفیسم rs17300539 با افزایش سطح سرمی آدیپونکتین را تائید کرد [۲۷]. Vasseur و همکاران نیز در جمعیت قفقازی تبار فرانسوی بین آلل A و افزایش سطح سرمی آدیپونکتین ارتباط معنی‌داری مشاهده کرده‌اند [۲۸]. همچنین، Morandi و همکاران در جمعیت ایتالیایی نشان دادند سطح آدیپونکتین و انسولین در حاملین ژنوتیپ‌های GG پلی‌مورفیسم rs17300539 کمتر است و بین این پلی‌مورفیسم با سطح سرمی آدیپونکتین، قند خون ناشتا، سطح انسولین ناشتا، لیپوپروتیین با چگالی بالا، کلسترول و تری‌گلیسرید ارتباط وجود دارد [۲۵]. برخلاف این مطالعات در تحقیق ما بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم و سطح انسولین و آدیپونکتین ارتباطی یافت نشد، ولی بین ژنوتیپ‌ها و نمایه توده بدنی و فشار خون دیاستولی ارتباط معنی‌دار مشاهده شد. همچنین، ارتباط معنی‌دار بین سطح تری‌گلیسرید با ژنوتیپ‌ها در زنان بیمار یافت شد. در پژوهش حاضر میزان انسولین بیماران حامل ژنوتیپ GA از حاملین ژنوتیپ GG بیشتر بود و این نتیجه نشان می‌دهد وجود آلل G بر میزان انسولین موثر است. در زنان مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی سطح سرمی AST در حاملین ژنوتیپ GA rs17300539 در ژن آدیپونکتین از حاملین ژنوتیپ GG بیشتر بود. همچنین، میزان فشار دیاستولیک در بیماران حامل ژنوتیپ GA بالاتر از حاملین GG بود. بر اساس نتایج مطالعه Menzaghi و همکاران که روی جمعیت قفقازی در منطقه مرکزی ایتالیا انجام شد، حاملین آلل A پلی‌مورفیسم rs17300539 دارای وزن و BMI کمتری نسبت به حاملین GG بودند [۲۹]. همچنین، پژوهش Morandi و همکاران روی جمعیت اصیل اروپایی نشان داد، حاملین آلل A دارای BMI پایین‌تری نسبت به حاملین GG هستند [۳۰] که این مورد برخلاف تحقیق ما می‌باشد. بر اساس نتایج ما در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی میزان BMI حاملین ژنوتیپ GA از حاملین GG بیشتر بود. اختلاف بین نتایج حاصل از پژوهش ما با برخی پژوهش‌های دیگر در این زمینه می‌تواند به‌علت اختلاف در حجم نمونه، تاثیر عوامل محیطی، سن، نژاد افراد شرکت کننده، اثرات سایر پلی-مورفیسم‌ها و ژن‌ها و تداخل ژن‌ها باشد. از محدودیت‌های این مطالعه بروز کبد چرب در سن بالا و عدم مصرف الکل و داروهای متابولیکی در بیماران بود؛ از این‌رو تفاوت معنی‌دار در میانگین سنی افراد سالم و بیمار مشاهده شد. افراد سالم و بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی که در این طرح شرکت کردند سابقه مصرف داروی متابولیکی برای درمان نداشتند که این امر از مهم‌ترین ویژگی‌های این طرح می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت وجود آلل G در کم شدن عوارض حاصل از بیماری کبد چرب غیرالکلی موثر است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از تمامی افراد شرکت‌کننده در این تحقیق و دوستان عزیزی که در پژوهشکده غدد دانشگاه شهید بهشتی ما را یاری رساندند، اعلام می نمائیم.

References:

[1] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. ***JAMA*** 2015; 313(22): 2263–73.
[2] Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. ***Nat Rev Dis Primers*** 2015; 1: 15080.
[3] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. ***Gastroenterology*** 2015; 148(3): 547–55.
[4] Goh GB, McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. ***Dig Dis Sci*** 2016; 61(5): 1226–33.
[5] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. ***Hepatology*** 2016; 64(5): 1577–86.
[6] Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. ***J Mol Cell Biol*** 2016; 8(2): 101–9.
[7] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2015; 13(4): 643–54.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]

[8] Robinson K, John Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. ***Crit Care*** 2011; 15(2): 221.
[9] Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. ***Hepatology*** 2016; 63(1): 138–47.
[10] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. ***Diabetes*** 2001; 50(9): 2094-9.
[11] Reeves HL, Zaki MY, Day CP. Hepatocellular carcinoma in obesity, type 2 diabetes, and NAFLD. ***Dig Dis Sci*** 2016; 61(5): 1234–45.
[12] Wei Z, Li-Oun Z, Xiao-ling H, Jian Q. Guoyue Y. Association of adiponectin gene polymorphism and additional gene–gene interaction with non-alcoholic fatty liver disease in the Chinese Han poplation. ***Hepatol INT*** 2016; 10(3): 511-17.
[13] Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2016; 14(1): 124–31.
[14] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. ***J Hepatol*** 2016; 64(6): 1388–402.
[15] Zhou Y, Oresic M, Leivonen M, Gopalacharyulu P, Hyysalo J, Arola J, et al. Noninvasive detection of nonalcoholic steatohepatitis using clinical markers and circulating levels of lipids and metabolites. ***Clin Gastroenterol Hepatol*** 2016; 14(10): 1463–72.
[16] Loomba R, Quehenberger O, Armando A, Dennis EA. Polyunsaturated fatty acid metabolites as novel lipidomic biomarkers for noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. ***J Lipid Res*** 2015; 56(1): 185–92.
[17] Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). ***Dig Dis Sci*** 2016; 61(5): 1356-64.
[18] Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic Fatty Liver Disease. ***BMC-Med*** 2017; 15(1): 45.
[19] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. ***Gastroenterology*** 2015; 149(2): 389–97.
[20] Paouri E, Tzara O, Kartalou GI, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. ***J Neurosci*** 2017; 37(20): 2484-16.
[21] Polyzos SA. Kountouras J. Nonalocohlic fatty liver diseases and adipokines: a novel role for fat imbalance. ***Immuno-Gastroenterol*** 2014; 2: 129-31.
[22] Henneman P, Aulchenko YS, Frants RS, Zorkoltseva IV, Zillikens MC, Frolich ME, et al. Gentic architecture of plasma adiponectin overlaps with the genetics of metabolicm syndrome. ***Diabet Car*** 2010; 33(4): 908-13.
[23] Hivert MF, Manning AK, McAteer JB, Florez JC, Dupuis J, Fox CS, et al. Common variants in the adiponectin gene (ADIPOQ) associated with plasma adiponectin levels, type 2 diabetes and diabetes-related quantitative traits: the Framingham Offspring Study. ***Diabetes*** 2008; 57(12): 3353-9.
[24] Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. ***Biomed Rep*** 2013; 1(1): 57–64.
[25] Morandi A, Maffeis C, Lobbens, Bouatia-Najin, Huede B, Pineil D, F roquelp, Early deterimental metabolic outcomes of rs17300539- A alleie of AdipoQ gene despite higher adiponectonemia. ***Obesity*** 2010; 18(7): 1469-73.
[26] Souvik Ghatak, Rajendra Bose Muthukumaran, and Senthil Kumar Nachimuthu. Author information Copyright and License information. A Simple Method of Genomic DNA Extraction from Human Samples for PCR-RFLP Analysis. ***J Biomol Tech*** 2013; 24(4): 224–31.
[27] Wassel CL, Pankow JS, Jacobs Jr DR, Steffes MW, Li NA, Schreiner PJ. Variants in the adiponectin gene and serum adiponectin: the Coronary Artery Development in Young Adults (CARDIA) Study. ***Obesity*** 2010; 18(12): 2333-8.
[28] Vasseur F, Helbecque N, Lobbens S, Vasseur-Delannoy V, Dina C, Clement C, et al. Hypoadiponectinaemia and high risk of type 2 diabetes are associated with adiponectin-encoding (ACDC) gene promoter variants in morbid obesity: evidence for a role of ACDC in diabesity. ***Diabetologia*** 2005; 48(5): 892–99.
[29] Menzaghi C, Ercolino T, Salvemini L, Coco A, Fini G, Di Paola R, et al. Multigenic control of serum adiponectin levels: evidence for a role of the APM1 gene and a locus on 14q13. ***Physiol Genomic*** 2005; 19(2): 170–4.
[30] Morandi A, Maffeis C, Lobbens S, Bouatia-Naji N, Heude B, Pinelli L, et al. Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A Allele of ADIPOQgene despite higher adiponectinemia. ***Obesity*** 2010; 18(7): 1469–73.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23]