ORIGINAL ARTICLE

Association between Omentin gene Val109Asp Polymorphism and Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Mehrnush Safarpur[1],
Leila Kohan[2],
Abdolhossein Poorkhaje[3]

[1] MSc Student in Cellular Developmental Biology, College of Sciences, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan,
[2] Assistant Professor, Department of Biology, College of Sciences, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Gastroenterologist and Hepatologist, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received April 27, 2015 Accepted September 22, 2015)

Abstract

Background and purpose: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the major reason for abnormal liver function and is associated with obesity. *Omentin (ITLN1)* gene is highly expressed in visceral adipose tissue. The plasma omentin level is inversely correlated with obesity and serum omentin is elevated in patients with fatty liver diseases. This study investigated the association between Val109Asp polymorphism in *omentin* gene and susceptibility to NAFLD.

Materials and methods: This case-control study was carried out in 94 patients with NAFLD (45 women aged 20-83 and 49 men aged 21-66) and 188 healthy participants (90 women aged 19-81 and 98 men aged 20-65). Genomic DNA was extracted from blood samples. The *omentin* gene Val109Asp polymorphism was determined using PCR-RFLP method. Logistic regression analysis was used to investigate the association between *omentin* gene Val109Asp polymorphism and susceptibility to NAFLD.

Results: In control and NAFLD groups the frequencies of Asp allele were 0.77 and 0.67 and Val allele frequencies were 23% and 33%, respectively. Significant association was found between Val allele and susceptibility to NAFLD (OR: 1.6, 95%CI: 1.1-2.4, P= 0.01). Also, the results showed that Asp/Val genotype is associated with increased risk of NAFLD (OR: 2.07, 95%CI: 1.2-3.5, P= 0.005)**.**

Conclusion: *Omentin* gene Val109Asp polymorphism is associated with susceptibility to NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, ITLN1 protein, polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(131): 48-55 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۱ آذر سال ۱۳۹۴ (۵۵-۴۸)

بررسی همراهی پلی مورفیسم Val109Asp ژن امنتین با بیماری کبد چرب غیرالکلی

مهرنوش صفرپور[۱]
لیلا کهن[۲]
عبدالحسین پورخواجه[۳]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) عمده‌ترین علت اختلال در عملکرد کبد بوده که با چاقی همراه می‌باشد. ژن امنتین (ITLN1) به میزان زیادی در بافت چربی احشایی بیان می‌شود. سطح امنتین پلاسما با چاقی ارتباط معکوس دارد و در افراد با بیماری کبد چرب افزایش می‌یابد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و خطر ابتلاء به NAFLD انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۹۴ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی (۴۵ زن با دامنه سنی ۸۳-۲۰ سال و ۴۹ مرد با دامنه سنی ۶۶-۲۱ سال) و ۱۸۸ شرکت کننده سالم (۹۰ زن با دامنه سنی ۸۱-۱۹ سال و ۹۸ مرد با دامنه سنی ۶۵-۲۰ سال) انجام شد. DNA ژنومی از نمونه خون افراد استخراج شد. پلی‌مورفیسم ژنتیکی Val109Asp ژن امنتین به کمک روش PCR-RFLP تعیین گردید. به منظور بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و ابتلاء به NAFLD، آنالیز رگرسیون لوجستیک به کار برده شد.

یافته‌ها: فراوانی آلل Asp در گروه سالم و بیمار به ترتیب ۷۷ درصد و ۶۷ درصد و فراوانی آلل Val ۲۳ درصد و ۳۳ درصد بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین آلل Val و استعداد ابتلا به NAFLD مشاهده شد (p= ۰/۰۱ ، ۲/۴-۱/۱ :CI ۹۵ درصد ، OR:۱/۶). هم‌چنین نتایج نشان داد که ژنوتیپ Asp/Val با افزایش خطر ابتلا به بیماری همراه می‌باشد (p=۰/۰۰۵ ، ۳/۵-۱/۲ :CI ۹۵ درصد، OR:۲/۰۷).

استنتاج: پلی مورفیسم Val109Asp ژن امنتین با استعداد ابتلا به NAFLD در ارتباط می‌باشد.

واژه های کلیدی: کبد چرب غیرالکلی، امنتین، پلی مورفیسم

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی Non-alcoholic fatty liver (NAFLD) یک علت شایع بیماری‌های مزمن کبدی در سراسر جهان است که می‌تواند به فیبروز کبدی، سیروز و سرطان کبد ختم شود(۲،۱). پاتوژنز این بیماری پیچیده و مولتی فاکتوریال بوده و در آن برهم کنش عوامل محیطی و ژنتیکی بسیار تاثیرگذار می‌باشد(۳). کبد چرب غیرالکلی به شدت با چاقی، مقاومت به انسولین و دیگر اجزای سندرم متابولیک مرتبط می‌باشد(۴). مکانیسم مولکولی دقیق ارتباط بین چاقی و NAFLD به طور کامل مشخص نیست، اما به نظر می‌رسد که عوامل مترشحه از

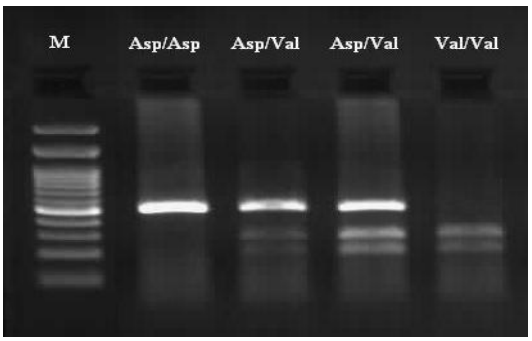
مولف مسئول: لیلا کهن- ارسنجان: دانشگاه آزاد اسلامی، گروه زیست شناسی E-mail:kohan@iaua.ac.ir
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد سلولی تکوینی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران
۲. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران
۳. استادیار، گروه گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۲/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۴/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۶/۳۱

بافت چربی (ادیپوکین‌ها) به عنوان عوامل اصلی این ارتباط مطرح می‌باشند(۵). سطح سرمی بسیاری از ادیپوکین‌ها در بیماران مبتلا به NAFLD نسبت به افراد سالم متفاوت است(۷،۶). امنتین (ITLN1)، ادیپوکینی است که از بافت چربی احشایی ترشح می‌شود و به عنوان یک فاکتور اندوکرین موثر بر عضلات، کبد و ذخایر چربی احشایی عمل کرده، موجب افزایش حساسیت به انسولین و متابولیسم گلوکز می‌شود(۸). سطح سرمی امنتین با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط معکوس دارد(۹). اخیرا مشخص شده است که سطح سرمی امنتین در افراد مبتلا به بیماری کبد چرب افزایش می‌یابد(۱۰). ژن امنتین روی کروموزوم شماره ۱ در موقعیت q۲۲-۲۳ قرار گرفته است. این ژن دارای ۸ اگزون و ۷ اینترون می‌باشد که محصول پروتئینی آن شامل ۳۱۳ اسیدآمینه بوده و حدود ۳۵ کیلو دالتون وزن دارد. پلی‌مورفیسم Val109Asp (rs2274907) در ژن امنتین، یک پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی است که در اگزون ۴ موقعیت نوکلئوتید ۳۲۶ وجود داشته و با جایگزینی A به T کدون GAC را به GTC تغییر می‌دهد و در نتیجه در موقعیت ۱۰۹ پروتئین امنتین، آسپارتیک اسید (Asp) به والین (Val) تغییر پیدا می‌کند(۱۱). با توجه به نتایج مطالعات گزارش شده در خصوص تغییر سطح سرمی امنتین در مبتلایان به کبدچرب و در نظر گرفتن تاثیر پلی‌مورفیسم‌های ژنی بر بیان ژن ها و عملکرد پروتئین‌های حاصله، در مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی تاثیر پلی‌مورفیسم Val109Asp امنتین و خطر ابتلا به کبد چرب غیرالکلی در جمعیت ایرانی پرداخته شده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهدی که از خرداد تا اسفند ۱۳۹۲ به طول انجامید، پلی‌مورفیسم ژنتیکی ژن امنتین بر روی ۱۹۴ نفر با قومیت فارس (۹۴ فرد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و ۱۸۸ فرد سالم بدون سابقه‌ای از بیماری کبد چرب به عنوان گروه کنترل) مورد بررسی قرار گرفت. تعداد زنان و مردان به ترتیب در گروه سالم ۴۵ و ۵۵ نفر و در گروه بیمار ۹۰ و ۹۸ نفر بودند. بیماران پس از تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی به‌وسیله علائم بالینی، سونوگرافی کبد و تست‌های آزمایشگاهی توسط پزشک متخصص تشخیص داده شدند و نمونه خون آن‌ها از آزمایشگاه‌های پاستور و نشاط شیراز جمع آوری گردید. گروه شاهد نیز از افرادی انتخاب شدند که از لحاظ سن (۵±سال) و جنس با گروه بیمار همخوانی داشته و پس از مراجعه به مطب پزشک متخصص و مراکز آزمایشگاهی مذکور به دلایل مختلف، آزمایش خون و سونوگرافی مبتلا نبودن آن ها را به کبد چرب غیر الکلی تایید کرده باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه مصرف الکل، سابقه ابتلا به هپاتیت B و C، بیماری‌های خود ایمن کبدی، بیماری ویلسون، کاهش سریع وزن و مصرف داروهای تحریک کننده بیماری‌های کبدی بودند. افراد رضایت خود را با پرکردن فرم رضایت‌نامه جهت انجام مراحل مختلف طبق دستورالعمل‌های اخلاقی اعلام کردند. دستورالعمل‌های اخلاقی توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تایید شد. به منظور تعیین ژنوتیپ ۵ سی‌سی خون از افراد گرفته شد و درون لوله‌های حاوی EDTA منتقل گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده به همراه پرسشنامه‌ای که در آن مشخصات فردی افراد نظیر سن، جنس، قد، وزن، دور کمر و دور باسن ذکر شده بود، به آزمایشگاه منتقل و نمونه‌های خون تا قبل از استخراج DNA در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. DNA ژنومی از نمونه خون محیطی افراد با استفاده از کیت استخراج DNA (آرش طب، ایران) استخراج گردید. در ادامه، جهت تعیین ژنوتیپ از تکنیک PCR-RFLP استفاده شد. واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱ میکرولیتر از هرکدام از پرایمرهای Omen-F با توالی ′5-GAGCCTTTAGGCCATGTCTCT-′3 و Omen-R با توالی ′5-CTCTCCTTCTTCTCCAGCCCAT-′3،

dNTP (۰/۵ میکرولیتر)، Taq DNA Polymerase (۰/۳ میکرولیتر)، MgCl2 (۰/۷۵ میکرولیتر)، 10X PCR buffer به میزان ۲/۵ میکرولیتر (سیناژن، ایران)، ۲ میکرولیتر از DNA الگو و ۱۷ میکرولیتر آب مقطر در نظر گرفته شد. برنامه PCR به صورت دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت چهار دقیقه و سپس ۴۰ سیکل PCR شامل دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه، اتصال پرایمر در ۶۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه و طویل‌سازی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت یک دقیقه انجام گرفت و در نهایت طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت پنج دقیقه صورت گرفت. محصولات PCR پس از هضم آنزیمی توسط آنزیم *AccI* بر روی ژل آگارز ۲ درصد که با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند. ژنوتیپ Val/Val دو باند ۱۹۷ و ۲۷۴ جفت باز، ژنوتیپ Asp/Val باندهای ۱۹۷، ۲۷۴ و ۴۷۱ جفت باز و ژنوتیپ Asp/Asp تک باند ۴۷۱ جفت باز را نشان دادند(تصویر شماره ۱). به منظور اطمینان از صحت تعیین ژنوتیپ حدود ۳۰ درصد نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب شده و تعیین ژنوتیپ برای آن‌ها تکرار شد.



تصویر شماره ۱: نتیجه الکتروفورز ژل آگارز جهت تشخیص پلی مورفیسم Val109Asp در ژن امنتین

جهت آنالیز آماری داده‌ها از نسخه ۱۹ نرم‌افزار SPSS کمک گرفته شد. روش‌های آماری independent sample t test و رگرسیون لوجستیک در سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ جهت آنالیز داده‌ها استفاده شدند.

یافته ها

میانگین سنی گروه بیمار ۱۱/۹±۴۳ سال و گروه سالم ۱۲/۴±۴۱/۳۵ سال بود. جدول شماره ۱ مقایسه میانگین متغیرهای تن‌سنجی را در گروه سالم و بیمار نشان می‌دهد. مقایسه میانگین متغیرهای کمی در این مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری را بین متغیرهای وزن، دور کمر، دور باسن، BMI و خطر ابتلاء به کبد چرب نشان داد(p<۰/۰۵). فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین در جمعیت سالم و بیمار در جدول ۲ آورده شده است. بررسی توزیع ژنوتیپ‌ها نشان داد که جمعیت سالم برای توزیع ژنوتیپ‌های امنتین در تعادل هاردی-واینبرگ می‌باشد (p=۰/۲، df:۱ ،χ^2:۱/۶).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین متغیرهای تن‌سنجی درگروه‌سالم و بیمار

متغیر	سالم	بیمار	سطح معنی داری*
قد	۱۶۶/۴±۱۱/۴	۱۶۸±۱۰/۷	۰/۳۳
وزن	۶۹/۷±۱۴/۳	۸۰/۸۴±۱۶/۱۸	<۰/۰۰۱
دور کمر	۹۳/۴±۱۰/۸	۱۰۱/۸±۱۰/۳	<۰/۰۰۱
دور باسن	۱۰۱/۳±۷/۵	۱۰۸/۸±۸/۹	<۰/۰۰۱
BMI [1]	۲۵/۲±۴/۵	۲۸/۶±۵/۴	<۰/۰۰۱
WHR [2]	۰/۹۱±۰/۷	۰/۹۳±۰/۰۷	۰/۱۲

1. Body mass index
2. Waist to hit ratio

* سطح معنی داری p<۰/۰۵ می باشد

جدول شماره ۲: فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم Val109Asp ژن امنتین در گروه سالم و بیمار

ژنوتیپ/آلل	سالم تعداد (درصد)	بیماری تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
ژنوتیپ			
Asp/Asp	(۵۷/۴) ۱۰۸	(۳۹/۴) ۳۷	(۵۱/۴) ۱۴۵
Asp/Val	(۳۸/۸) ۷۳	(۵۵/۳) ۵۲	(۴۴/۳) ۱۲۵
Val/Val	(۳/۷) ۷	(۵/۳) ۵	(۴/۳) ۱۲
آلل			
Aps	(۷۷) ۲۸۹	(۶۷) ۱۲۶	(۷۳/۶) ۴۱۵
Val	(۲۳) ۸۷	(۳۳) ۶۲	(۲۶/۴) ۱۴۹

فراوانی آلل Asp در افراد سالم و بیمار به ترتیب ۷۷ درصد و ۶۷ درصد و فراوانی آلل Val به ترتیب ۲۳ درصد و ۳۳ درصد می‌باشد. جدول شماره ۳ نتایج حاصل از بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و خطر ابتلا به NAFLD را نشان می‌دهد.

نتایج حاصل از آنالیز داده‌ها بیانگر ارتباط معنی‌دار بین آلل Val و خطر ابتلا به NAFLD می‌باشد (p= ۰/۰۱ ، ۲/۴-۱/۱ :CI ۹۵ درصد، OR:۱/۶). هم‌چنین، افراد دارای ژنوتیپ Asp/Val در خطر بیش‌تری برای ابتلا به NAFLD می‌باشند (p= ۰/۰۰۵ ، ۳/۵-۱/۲ :CI ۹۵ درصد، OR:۲/۰۷).

جدول شماره ۳: ارتباط بین پلی مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و خطر ابتلا به NAFLD

ژنوتیپ/آلل	OR[1]	CI[2] ۹۵ درصد	سطح معنی داری	OR*	CI* ۹۵ درصد	سطح معنی داری*
ژنوتیپ						
Asp/Asp	۱ (رفرنس)	–	–	۱ (رفرنس)	–	–
Asp/Val	۲/۰۷	۳/۵-۱/۲	۰/۰۰۵	۱/۹	۳/۵-۱	۰/۰۴
Val/Val	۲/۰۸	۶/۹-۰/۶	۰/۲۳	۲/۷	۱۳/۱-۰/۶	۰/۲
آلل						
Asp	۱(رفرنس)	–	–			
Val	۱/۶	۲/۴-۱/۱	۰/۰۱			

* اثر BMI در بررسی ارتباط تعدیل شده است.

با توجه به این که متغیر BMI در دو گروه سالم و بیمار اختلاف معنی‌داری را نشان داد، به منظور خنثی کردن اثر این متغیر مداخله‌ای ژنوتیپ‌ها برای BMI تعدیل شدند. پس از تعدیل، تغییری چشمگیر در نتایج حاصل نشد و مقایسه ژنوتیپ Asp/Val در مقابل Asp/Asp نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ Asp/Val و ابتلا به بیماری NAFLD وجود دارد (p= ۰/۰۴، ۳/۵-۱/۱ :CI ۹۵ درصد و OR:۱/۹).

بحث

NAFLD شرایط متابولیکی پیچیده‌ای است که سبک زندگی و فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در پاتوژنز آن ایفا می‌کنند(۱۲). در بیماری‌های پیچیده و چندعاملی نظیر NAFLD ژن‌های مختلف همراه با عوامل محیطی در بروز بیماری و یا فنوتیپ آن تاثیرگذار می‌باشند(۱۳). شواهد اولیه برای جزء ژنتیکی NAFLD از مطالعات خانوادگی و تنوع نژادی در شیوع این بیماری نشات می‌گیرد(۱۶-۱۴). ژن‌های کاندید برای مطالعه این بیماری شامل ژن‌های موثر بر مقاومت به انسولین، متابولیسم اسیدهای چرب، استرس اکسیداتیو و پیشرفت فیبروز کبدی می‌باشند(۱۳). ارتباط چندین پلی‌مورفیسم با NAFLD نظیر پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های ادیپونکتین(۱۸،۱۷)،IL-6 (۱۹)، TNFα(۲۰) و ApoE (۲۱) در مطالعات پیشین بررسی شده است.

در مطالعه حاضر ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و ابتلاء به NAFLD بررسی شد. نتایج نشان داد که ژنوتیپ Asp/Val در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به NAFLD بوده و هم چنین آلل Val ارتباط معنی‌داری را با استعداد ابتلا به بیماری مذکور نشان می‌دهد. امنتین پروتئین ترشحی است که به تازگی شناسایی شده و به مقدار زیاد و به صورت انتخابی در بافت چربی احشایی بیان می‌شود(۲۲،۸).

De Souza و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که بیان ژن امنتین ۱ با چاقی کاهش یافته و کاهش سطوح امنتین ۱ با افزایش چاقی و مقاومت به انسولین همراه است(۲۳). مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ توسط Eisinger و همکاران بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی انجام شد نشان داد که امنتین ۱ در بیماران مبتلا به سیروز کبدی افزایش می‌یابد(۲۴). در مطالعه دیگری که توسط Yilmaz و همکاران در ترکیه با جمعیت مورد مطالعه‌ای شامل ۹۰ بیمار مبتلا به NAFLD و ۷۵ فرد سالم به عنوان گروه‌کنترل انجام گرفت گزارش شد که سطح سرمی امنتین در بیماران مبتلا به NAFLD به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم می‌باشد(۷). با این حال، نقش دقیق امنتین در اختلالات کبدی و عوارض متابولیکی آن‌ها هنوز مبهم است. تاکنون مطالعه اپیدمیولوژیکی در زمینه پلی‌مورفیسم امنتین و خطر ابتلاء به NAFLD انجام نشده است و مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp در ژن امنتین و خطر ابتلا به NAFLD پرداخته است. در چندین مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم Val109Asp در ژن امنتین ۱ و

بیماری‌هایی مانند دیابت(۱۱)، آرتریت روماتوئید(۲۵)، پسوریازیس(۲۶) و بیماری عروق کرونر(۲۷) مورد بررسی قرار گرفته است. علی‌رغم اهمیت نقش ادیپوکین در اتیولوژی این بیماری‌ها، ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین و این بیماری‌ها مشاهده نشده است.

اسید آمینه ۱۰۹ در امنتین موش، انسان و شامپانزه به صورت حفاظت شده می‌باشد اما در گونه‌های دیگر موجودات حفاظت‌شدگی کاملی را نشان نمی‌دهد. این در حالی است که اسید آمینه موقعیت ۱۰۸ امنتین در کلیه موجودات کاملا حفاظت شده می‌باشد. به نظر می‌رسد که به دلیل مجاورت مکانی اسیدآمینه ۱۰۹ به اسیدآمینه ۱۰۸، هر گونه تغییر در این اسید آمینه می‌تواند عملکرد امنتین را دستخوش تغییر قرار دهد(۲۸). بهادری و همکاران با مطالعه بر روی ۱۵۰ زن مبتلا به سرطان سینه و ۱۵۰ زن سالم ایرانی در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین با استعداد ابتلاء به سرطان سینه همراه است(۲۹). همچنین در مطالعه کوهورتی که توسط Splichal و همکاران در سال ۲۰۱۴ انتشار یافت گزارش شده است که پلی‌مورفیسم مذکور با میزان جذب انرژی روزانه ارتباط دارد و می‌تواند غیر وابسته به سن و جنس نقش پیش‌گویی‌کننده در جذب انرژی روزانه داشته باشد، به‌طوری که ژنوتیپ TT (Val/Val) با کمترین (۲۷۸۰±۷۸۷۷ ژول/روز) و ژنوتیپ AA (Asp/Asp) با بیش‌ترین (۲۴۶۷±۸۷۶۴) متوسط جذب انرژی همراه است(۳۰). با توجه به نتایج مطالعات پیشین مبنی بر ارتباط سطح سرمی امنتین با خطر ابتلاء به NAFLD و نتیجه مطالعه حاضر که ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین با ابتلاء به NAFLD را نشان داد، می‌توان اظهار داشت که امنتین نقش بالقوه‌ای در ابتلا به NAFLD ایفا می‌کند. پیشنهاد می‌گردد ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم Val109Asp ژن امنتین با خطر ابتلاء به کبد چرب غیرالکلی در جمعیت‌های نژادی دیگر با جمعیت مورد مطالعه بزرگتر مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که بدین‌وسیله از کارشناسان محترم آزمایشگاه ژنتیک، سرکار خانم‌ها نجمه نوروزی و نسیبه جعفری جهت همکاری صمیمانه در انجام مراحل عملی این تحقیق و هم‌چنین از پرسنل آزمایشگاه‌های پاستور و نشاط شیراز جهت همکاری در جمع‌آوری نمونه‌های مورد نیاز تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. World J Gastroenterol 2011; 17(23): 2801-2811.
2. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Ann Hepatol 2009; 8 suppl 1:S4-8.
3. Juran BD, Lazaridis KN. Genomics and complex liver disease: challenges and opportunities. Hepatology 2006; 44(6): 1380–1390.
4. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia. 2009; 13(1): 9-19.
5. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. Proc Nutr Soc 2010; 69(2): 211-220.
6. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol 2010; 314(1): 1-16.

7. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol 2011; 46(1): 91-97.
8. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin-1 as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290(6): E1253-1261.
9. Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010; 88(1): 29-33.
10. Nassif WMH, Amin AI, Hassan ZA, Abdelaziz DHA. Change of serum omentin-1 levels and relationship between omentin-1 and insulin resistance in chronic hepatitis patients. Excli J 2013; 12: 924-932.
11. Schäffler A, Zeitounl M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. Cardiovasc Diabetol 2007; 6: 3.
12. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346(16): 1221-1231.
13. Duvnjak M, Baršić N, Tomašić V, Lerotić I. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: Clues to pathogenesis and disease progression. World J Gastroenterol 2009; 15(48): 6023-6027.
14. Struben VM, Hespenheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. Am J Med 2000; 108(1): 9-13.
15. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with non-alcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. Am J Gastroenterol 2001; 96(10): 2957-2961.
16. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004; 40(6): 1387-1395.
17. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Durazzo M, Pagano G, Cassader M, et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH. Hepatology 2008; 47(4): 1167-1177.
18. Hashemi M, Hanafi Bojd H, Eskandari Nasab E, Bahari A, Hashemzehi NA, Shefieipour S, et al. Association of adiponectin rs1501299 and rs266729 gene polymorphisms with Nonalcoholic fatty liver disease. Hepat Mon 2013; 13(5): e9527.
19. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, Lombardini S, Ganazzi D, Fargion S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6–174G/C polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. Dig Liver Dis 2009; 41(11): 823-828.
20. Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, Taniai M, Hashimoto E, Shiratori K, et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. J Hepatol 2007; 46(6): 1104-1110.
21. Sazci A, Akpinar G, Aygun C, Ergul E, Senturk O, Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients

with non-alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2008; 53(12): 3218-3224.

22. Kralisch S, Klein J, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Therapeutic perspectives of adipocytokines. Expert opin pharmacother 2005; 6(6): 863-872.
23. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes 2007; 56(6): 1655-1661.
24. Eisinger K, Krautbauer S, Wiest R, Karrasch T, Hader Y, Scherer MN, et al. Portal vein omentin-1 is increased in patients with liver cirrhosis but is not associated with complications of portal hypertension. Eur J Clin Invest 2013; 43(9): 926-932.
25. Yaykasli KO, Yaykasli E, Ataoglu S, Ozsahin M, Memisogullari R, Çelebi E, et al. The frequency of omentin Val109Asp polymorphism and the serum level of omentin in patients with rheumatoid arthritis. Acta Medica Mediterranea 2013; 29(3): 521-526.
26. Turan H, Yaykasli KO, Soguktas H, Yaykasli E, Aliagaoglu C, Erdem T, et al. Omenin serum levels and omentin-1 gene Val109Asp polymorphism in patients with psoriasis. Int J Dermatol 2014; 53(5): 601-605.
27. Yörük Ü, Yaykaşli KO, Ozhan H, Memişoğullari R, Karabacak A, Bulur S, et al. Association of omentin-1 Val109Asp polymorphism with coronary artery disease. Anadolu Kardiyol Derg 2014; 14(6): 511-514.
28. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K, et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. J Biol Chem 2001; 276(26): 23456-234563.
29. Bahadori M, Kohan L, Farzan M, Aliakbari S, Mohammadian Panah M. An increased risk of breast cancer associated with Val109Asp polymorphism in omentin gene. Int J Biosci 2014; 5(1): 429-434.
30. Splichal Z, Bienertova-Vasku J, Novak J, Zlamal F, Tomandl J, Tomandlova M, et al. The common polymorphism Val109Asp in the omentin gene is associated with dailyenergy intake in the Central-European population. Nutr Neurosci 2015; 18(1): 41-48.