Short Communication

Association of adenosine deaminase (ADA) gene 4223A/C polymorphism with obesity in Ardabil, Iran

Hashem Yaghoubi[1*], Mehdi Haghi[2], Keyvan Radjabalizadeh[3]

1- Assistant Professor, Department of Biology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran
2- Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
3- M.Sc., Department of Biology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

**Corresponding Address: Postal Code: 5615731567, Department of Biology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran*
Email: yaghoubi_h@iauardabil.ac.ir

Received: 20/May/2017, Accepted: 27/Jul/2017

Abstract

Objective: Adenosine deaminase (ADA) is a polymorphic enzyme which has an important role in the modulation of insulin bioactivity. The ADA gene polymorphism seems to contribute to the degree of obesity. The aim of this study is to examine the role of ADA gene polymorphism in randomly selected obese subjects from Ardabil Province, Iran.

Methods: This case-control study included 170 obese subjects (BMI ≥30) and 200 healthy (BMI ≤30) subjects recruited from Ardabil province's cities. Before the study, these individuals provided approximately 5 ml of blood for molecular tests. We extracted DNA from the blood samples using a standard phenol chloroform procedure. The region that contained the ADA, 4223A/C polymorphism was genotyped by PCR and restriction fragment length polymorphism PCR-RFLP, and the collected data were analyzed using the X2 test.

Results: The obese group had significantly increased allele A frequency compared with the control (p=0.034).

Conclusion: Our findings suggest a role for the ADA gene in the obesity. Larger studies of other populations are required to confirm these findings.

Keywords: Obesity, ADA, Polymorphism

Pathobiology Research, Vol. 20 (2017), No.2, Pages: 79-87

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

مقاله کوتاه

بررسی چند ریختی A/C4223 ژن آدنوزین دامیناز و ارتباط آن با چاقی در جمعیت استان اردبیل

هاشم یعقوبی[1*]، مهدی حقی[2]، کیوان رجبعلیزاده[3]

۱- استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران
۲- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۳- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، اردبیل، کدپستی: ۵۶۱۵۷۳۱۵۶۷، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، گروه زیست شناسی
Email: yaghoubi_h@iauardabil.ac.i

دریافت مقاله: ۹۶/۰۲/۳۰ پذیرش مقاله: ۹۶/۰۵/۰۴

چکیده

هدف: آدنوزین دآمیناز آنزیمی چند شکلی است که نقش مهمی در تعدیل فعالیت زیستی انسولین دارد. اخیرا چند ریختی 4223A/C از این ژن گزارش شده است که می‌تواند مستعد کننده چاقی باشد. در این مطالعه، ارتباط بین این چند ریختی با چاقی در مقایسه با جمعیت کنترل شاهد در استان اردبیل بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع موردی شاهدی بود که ۱۷۰ نفر فرد چاق ساکن استان اردبیل (گروه مورد) و ۲۰۰ نفر شاهد ساکن همان منطقه (گروه شاهد) براساس شاخص تودهٔ بدنی وارد طرح شدند. از این افراد ۵ میلی‌لیتر خون برای آزمایش‌های مولکولی گرفته شد. DNA کلیه نمونه‌های خون با استفاده از روش استاندارد فنل کلروفرم استخراج شد. ژنوتیپ‌های چند ریختی 4223A/C در نمونه‌ها با روش مولکولی PCR-RFLP و الکتروفورز بررسی شد و نتایج حاصل را با استفاده از آزمون آماری کای مربع (X2) تجزیه و تحلیل آماری شد.

نتایج: نتایج این بررسی نشان داد که افراد مبتلا به چاقی به‌طور معنی‌داری دارای آلل A بیشتری نسبت به افراد کنترل شاهد بود (P=۰/۰۳٤).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان دهنده نقش آدنوزین دآمیناز در بروز چاقی است. سازوکار مولکولی این دخالت باید مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. همچنین تکرار این مطالعه در جمعیت‌های دیگر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

کلیدواژگان: چاقی، آنزیم آدنوزین دآمیناز، چند ریختی

پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۲۰، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۶، صفحات: ۷۹-۸۷

مقدمه

چاقی به‌عنوان یک معضل و اختلال همه‌گیر در دنیا است و عوامل متعدد در بروز آ ن نقش داراد. این عوامل می‌توانند شامل عوامل محیطی، متابولیکی و ژنتیکی باشد. مطالعات در جمیت‌های مختلف انسانی حداقل ۹۷ جایگاه ژنی مرتبط با بروز چاقی را شناسایی نموده است [۱، ۲].

ژن آنزیم آدنوزین دآمیناز (Adenosine deaminase: ADA)، آدنوزین دامیناز را کد می‌کند که آنزیم (EC 3.5.4.4) که دامیناسیون غیر برگشت آدنوزین و داکسی آدنوزین را در

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

مسیر کاتابولیک پورین را کاتالیز می‌کند توسط ژن ADA کد می‌شود. این آنزیم نقش مهمی در تعدیل فعالیت زیستی انسولین دارد و احتمالاً چند ریختی‌های (Polymorphisms) ژن ADA، با شدت و میزان چاقی مرتبط است [۳].

ژن ADA روی بازوی بلند کروموزوم ۲۰ (20q12-q13.11) قرار دارد. در سال ۱۹۸۳ بخشی از توالی cDNA از این ژن در سلول‌های T انسان شناسایی شد که میزان mRNA این ژن در سلول‌های لنفوسیت T حدود ٦ تا ۸ برابر آن در سلول‌های لنفوسیت B است که این تفاوت در نتیجه اختلاف در میزان تجزیه پروتئین ADA است [٤، ٥].

آنزیم فوق در بیماران مبتلا به نقص ایمنی شدید (Severe combined immunodeficiency: SCID) وجود ندارد و در نتیجه آدنوزین‌های اضافی از مسیرهای دیگری به محصولات مختلفی تبدیل شده است که تجمع این محصولات در سلول‌های مختلف باعث بروز مشکلاتی می‌شود. با توجه به این‌که متابولیسم انرژی در آدیپوسیت‌ها (Adipocytes) رخ می‌دهد، به‌نظر می‌رسد که آدنوزین احتمالاً نقش در کنترل جریان انرژی در آدیپوسیت‌ها از طریق کنترل نمودن فعالیت آدنیلات سیکلاز (Adenylate cyclase) دارد. مطالعات نشان می‌دهد که انکوباسیون آدیپوسیت‌ها به‌وسیله ADA، مهار آدنیلات سیکلاز را که از طریق تخریب آدنوزین‌های رها شده از سلول‌ها صورت می‌گیرد، تقویت می‌کند؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد که تجمع تصاعدی اسیدهای چرب آزاد داخل سلولی ناشی از افزایش لیپولیز می‌تواند سبب کاهش فسفریلاسیون اکسیداتیو و میزان ATP در آدیپوسیت‌ها شود. ADA سبب افزایش احتباس ATP در آدیپوسیت‌ها می‌شود که خود مرتبط با افزایش ثابت لیپولیز (Lipolysis) است [٦].

موضوع این تحقیق ، بررسی ارتباط پلی مورفیسم 4223A/C در ژن ADA با چاقی در استان اردبیل است و هدف از این مطالعه، بررسی ژنتیکی در مورد چاقی و شناسایی عوامل ژنتیکی برای اولین بار در استان اردبیل و بنیان‌گذاری و رایج کردن این نوع مطالعات در این استان است که می‌تواند نتیجه قابل توجه و قابل انتشار و کاربردی داشته باشد. تحقیق درباره ارتباط چند ریختی‌های ژن‌ها با چاقی می‌تواند در غربالگری افراد مستعد به چاقی کمک کننده باشد تا اقدامات پیشگیرانه مناسب انجام گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به‌صورت موردی- شاهدی است ۱۷۰ نفر از افراد چاق جمعیت استان اردبیل و ۲۰۰ فرد شاهد از همین جمعیت انتخاب شدند. این مطالعه طی نامه به شماره ۵/۹۳/۱۷٤۲ مورخ ۱۷/۹/۹۳ به تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل رسیده و با کسب رضایت نامه شخصی، این افراد وارد مطالعه شدند. پس از کسب رضایت، ۵ سی‌سی از خون وریدی در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جمع‌آوری شد و پس از استخراج DNA، با استفاده از آغازگرهای (Primers) اختصاصی قطعه‌ای از ژن ADA که حاوی محل چند ریختی 4223A/C بود با استفاده از روش PCR تکثیر شد. این چند ریختی با روش‌های مولکولی RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) و الکتروفورز بررسی شد و نتایج حاصل با استفاده از آزمون آماری کای مربع (X2) تجزیه و تحلیل آماری شد.

استخراج DNA

روش پروتئیناز K

۵ میلی‌لیتر خون به دو قسمت تقسیم و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰دقیقه سانتریفوژ شد و پلاسمای خون دور ریخته شد. سپس روی سلول‌های ته نشین شده ۵ میلی‌لیتر آب سرداضافه شد و با ۳۰۰۰ دوردردقیقه به‌مدت ۲۵ دقیقه سانتریفوژ شد و محلول رویی دوباره دور ریخته شد و عمل فوق تا شفاف شدن محلول رویی تکرارشد. روی سلول‌های ته نشین شده ٤ میلی‌لیتر بافر لیز کننده افزوده و به خوبی تکان داده شد،

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

سپس روی محلول به‌دست آمده ۲۵۰ میکرولیتر SDS (Sodium dodecyl sulfate) (۱۰ درصد) و ۱/۷ میلی‌لیتر (۲۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر) پروتئینازK اضافه کرده و به‌مدت۳ الی ۲٤ساعت در دمای ٤۷ درجه انکوبه شد. بعد از آن به مقدار ۱/۷ میلی‌لیتر نمک طعام اشباع شده ریخته شد و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت نیم ساعت سانتریفوژ شد. محلول رویی به لوله تمیزمنتقل و ٤ میلی‌لیتر ایزوپروپانول اضافه شد تا DNA منعقد شود. DNA منعقد شده ازداخل محلول استخراج و با اتانول۷۰ درصد شسته و به آن آب مقطراضافه شد.

PCR

۵ میکرولیتر DNA استخراج شده به داخل مخلوط اصلی (Mastermix) که حاوی ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR ۱۰X، ۰/۷۵ میکرولیتر (۵۰ میلی‌مول) $MgCl_2$، ۰/۵ میکرولیتر dNTPs (۱۰ میلی‌مول)، ۲/۵ واحد *Taq* پلیمراز، ۰/۲۵ میکرومول آغازگر رفت، ۰/۲۵ میکرومول آغازگر برگشت افزوده و سپس با استفاده از آب دیونیزه حجم نهایی محلول به ۲۵ میکرولیتر رسانده شد. توالی آغازگر رفت و برگشت به قرار زیر است.

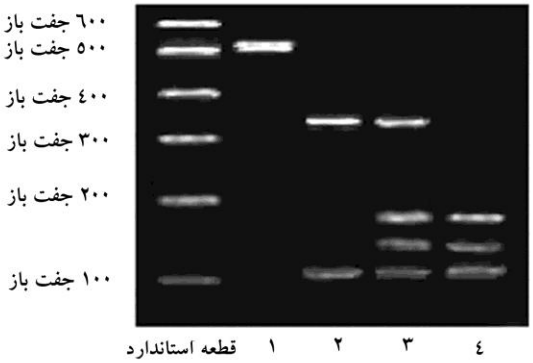
5´- TATCTCACGGAATCCTCTGG -3´آغازگر رفت

5´- TGCATCAGAGAGGGACAGTT -3´آغازگر برگشت

سپس با استفاده از ترمال سایکلر (Thermal cycler)، برنامه زیر، واسرشتگی (Denaturation) ۹٤ درجه سانتی‌گراد به‌مدت یک دقیقه، اتصال (Annealing) ٦۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت سی ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت سی ثانیه استفاده شد. تعداد چرخه‌ها ۳۵ چرخه بود و در چرخه اول مرحله واسرشتگی به‌مدت ۳ دقیقه و مرحله توسعه (Extension) چرخه آخر۵ دقیقه اعمال شد. سپس محصول PCR روی ژل آگارز ۳ درصد الکتروفورز شد.

RFLP

محصول PCR به اندازه ۵۱۲ جفت باز با آنزیم محدودالاثر *MspI* تحت برش قرار داده شد. در حضور آلل A آنزیم، محصول PCR برش داده شد و قطعات ۳۳۳ و ۱۰۸ و ۲۸ و ٤۳ جفت بازی را ایجاد کرد در صورتی که حضور آلل C قطعات ۱۸٦ و ۱٤۷ و ۱۰۸ و ۲۸ و ٤۳ جفت بازی قابل مشاهده است (شکل ۱).



شکل ۱ الکتروفورز محصول PCR و RFLP؛ ردیف ۱) محصول PCR، ردیف ۲) ژنوتیپ هموزیگوت AA، ردیف ۳) ژنوتیپ هتروزیگوت AC، ردیف ٤) ژنوتیپ هموزیگوت CC

بررسی آماری

این مطالعه یک مطالعهٔ موردی- شاهدی است که درآن نتایج حاصل از فراوانی ژنوتیپی و آللی تجزیه وتحلیل آماری شد و مقایسه بین دو گروه چاق و شاهد به روش کای مربع انجام شد. در این مطالعه سطح معنی‌دار ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است به عبارتی P<۰/۰۵ بیان کنندهٔ این است که اختلاف

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

بین دو گروه معنی‌دار است ولی P>۰/۰۵ بیان کنندهٔ این است که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نیست.

نتایج

در این مطالعه صد و هفتاد نفر از افراد چاق ساکن استان اردبیل با شاخص توده بدنی بالای ۳۰ و دویست فرد شاهد با شاخص توده بدنی بین ۲۰ تا ۳۰ ساکن همان منطقه انتخاب شدند. میانگین سنی افراد چاق و شاهد به‌ترتیب ۲، ۳۷ و ۳۶/۵ سال بود. (جدول ۱) فراوانی آلل A در گروه چاق ۴۹/۵ درصد و در گروه شاهد ۴۰ درصد، همچنین فراوانی آلل C در گروه چاق ۵۰/۵ درصد و در گروه شاهد ۶۰ درصد به‌دست آمد که اختلاف فراوانی آلل‌ها بین گروه بیمار و گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار است (P-value=۰/۰۳۴). نتایج حاصل از آزمایش‌های مولکولی در جدول ۲ آورده شده است. با مقایسه فراوانی آللی در دو گروه با شاخص توده بدنی مختلف به‌نظر می‌رسد افراد چاق با شاخص توده بدنی بالاتر فراوانی آلل A بیشتری نسبت به گروه کنترل دارند (شکل ۲).

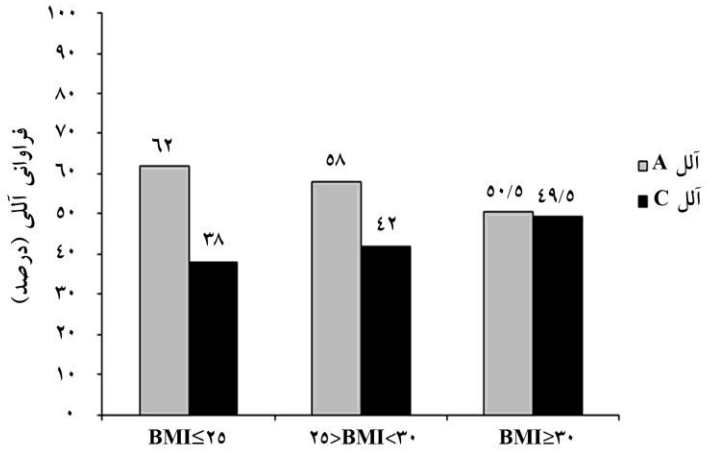
جدول ۱ مشخصات افراد مورد مطالعه

	گروه چاق	گروه کنترل شاهد
سن	۳۷/۲	۳۶/۵
BMI	۳۲/۸	۲۶/۱
نسبت مرد به زن	۵۶ درصد	۴۴ درصد

جدول ۲ فراوانی ژنوتیپی چند ریختی 4223A/C در بیماران مبتلا به چاقی و افراد کنترل در جمعیت استان اردبیل

	گروه چاق (درصد)	گروه کنترل (درصد)	P-value	نسبت شانس (Odd ratio: OR)
ژنوتیپ CC	۲۸	۳۲	۰/۳۴۹	۱/۳
ژنوتیپ CA	۴۵	۵۶	۰/۱۴۵	۱/۴
ژنوتیپ AA	۲۷	۱۲	۰/۰۰۷*	۲/۲
آلل C	۵۰/۵	۶۰	۰/۰۳۴*	۱/۷
آلل A	۴۹/۵	۴۰	۰/۰۳۴*	۱/۷

*P-value<۰/۰۵



شکل ۲ مقایسه فراوانی آللی در سه گروه با شاخص توده بدنی

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

بحث

بیماری چاقی یکی از معضلاتی است که هزینه و مشکلات متعددی را برای فرد، خانواده و در نهایت جامعه ایجاد می‌کند. بنابراین شناسایی چند ریختی‌هایی که افراد را نسبت به این بیماری حساس‌تر و مستعدتر می‌کند، می‌تواند بسیار دارای اهمیت باشد. تا با مراقبت‌های که در سنین پایین‌تر انجام می‌شود از بروز یا از شدت بروز چاقی جلوگیری به عمل آید. با توجه به این‌که چاقی علاوه بر عوامل محیطی دارای ابعاد ژنتیکی نیز هست که فرد را مستعد به این بیماری می‌کند، بنابراین پیدا کردن این عوامل ژنتیکی ضروری به‌نظر می‌رسد. مانند بسیاری از شرایط پزشکی دیگر، چاقی ناشی از فعل و انفعال بین عوامل ژنتیکی و محیطی است. چند ریختی در ژن‌های مختلف می‌تواند کنترل اشتها و سوخت و ساز بدن را تحت شرایط رژیم غذایی خاصی تغییر داده و فرد را مستعد به چاقی نماید [۷].

آنزیم ADA در تمام بافت پستانداران وجود دارد و باعث دامینه شدن غیر قابل برگشت آدنوزین به اینوزین و به دنبال آن منجر به تنظیم غلظت داخل سلولی و خارج سلولی آدنوزین می‌شود. همچنین این آنزیم نقش مهمی در تعدیل و تنظیم فعالیت زیستی انسولین دارد [۸]. افزایش قابل ملاحظه‌ای از فعالیت سرمی آنزیم ADA و فعالیت آن در بیماران دیابتی مشاهده شده است [۹] همچنین سطوح بالایی از آدنوزین آندوژن خارج سلولی در حیوانات چاق گزارش شده است [۱۰].

در مطالعه‌ای که که به‌منظور تعیین دوز اثر بخشی یک نوع آنالوگ آدنوزین در آدیپوسیت‌های انسانی صورت گرفت، ارجحیت اثر آدنوزین در حساسیت به انسولین، با هدف مهار لیپولیز و تحریک انتقال گلوکز انجام گرفت و مشاهده شد که حذف آدنوزین با استفاده از آنزیم ADA، به‌طور قابل ملاحظه‌ای سبب تحریک لیپولیز و افزایش بارز غلظت انسولین مورد نیاز برای مصرف گلوکز می‌شود [۱۱].

نتایج مطالعات به نقش ADA در بروز چاقی و همراهی آن با سطوح غیرطبیعی تری‌گلیسرید و کلسترول اذعان دارد. گیرنده‌های آدنوزین به‌عنوان نقاط هدف مهمی برای طراحی درمان‌های نوین چاقی و چربی‌پریشی (Dyslipidemia) مورد توجه است. در مطالعه ای که به طور تصادفی روی افراد چاق از جمعیت ایران انجام شد افزایش معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ AA آدنوزین دامیناز در افراد چاق در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. در سال ۲۰۰۷ گروه دیگری در مورد جمعیت ایران این ارتباط را بررسی و تأیید کردند [۱۲، ۱۳]. چند ریختی 4223A/C در ژن ADA گزارش شده است که دارای ارتباط معنی‌داری با چاقی است و در جمعیت مورد مطالعه حاضر، جمعیت استان اردبیل، نیز ارتباط معنی‌داری بین آلل A در چند ریختی 4223A/C با چاقی گزارش شد. این چند ریختی که در اینترون ۱ قرار دارد به‌نظر می‌رسد نقش مستقیم روی فعالیت آنزیم نداشته و به دلیل پیوسته بودن با جهش ها یا چند ریختی‌های دیگر در برخی جمعیت‌ها مؤثر است [۱۲] و مطالعات بیشتری در این زمینه در جمعیت‌های دیگر پیشنهاد می‌شود.

تحقیق درباره ارتباط چند ریختی‌های ژنی با چاقی می‌تواند در غربالگری افراد مستعد به چاقی کمک کننده باشد تا اقدامات پیشگیرانه مناسب انجام گیرد. یافته‌های این پژوهش نشان دهنده نقش ADA در بروز چاقی است. ساز و کار مولکولی این دخالت باید مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. همچنین تکرار این مطالعه در جمعیت‌های دیگر برای تأیید این یافته‌ها پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

از مسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل به خاطر فراهم کردن امکانات انجام این تحقیق و نیز از کلیه افرادی که نمونه خون خود را برای این مطاله در اختیار ما قرار دادند تشکر و قدر دادنی می‌شود.

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

منابع

[1] Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, Croteau-Chonka DC, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gustafsson S, Kutalik Z, Luan J, Mägi R, Randall JC, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Faul JD, Smith JA, Zhao JH, Zhao W, Chen J, Fehrmann R, Hedman ÅK, Karjalainen J, Schmidt EM, Absher D, Amin N, Anderson D, Beekman M, Bolton JL, Bragg-Gresham JL, Buyske S, Demirkan A, Deng G, Ehret GB, Feenstra B, Feitosa MF, Fischer K, Goel A, Gong J, Jackson AU, Kanoni S, Kleber ME, Kristiansson K, Lim U, Lotay V, Mangino M, Leach IM, Medina-Gomez C, Medland SE, Nalls MA, Palmer CD, Pasko D, Pechlivanis S, Peters MJ, Prokopenko I, Shungin D, Stančáková A, Strawbridge RJ, Sung YJ, Tanaka T, Teumer A, Trompet S, van der Laan SW, van Setten J, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Wang Z, Yengo L, Zhang W, Isaacs A, Albrecht E, Ärnlöv J, Arscott GM, Attwood AP, Bandinelli S, Barrett A, Bas IN, Bellis C, Bennett AJ, Berne C, Blagieva R, Blüher M, Böhringer S, Bonnycastle LL, Böttcher Y, Boyd HA, Bruinenberg M, Caspersen IH, Chen YI, Clarke R, Daw EW, de Craen AJM, Delgado G, Dimitriou M, Doney ASF, Eklund N, Estrada K, Eury E, Folkersen L, Fraser RM, Garcia ME, Geller F, Giedraitis V, Gigante B, Go AS, Golay A, Goodall AH, Gordon SD, Gorski M, Grabe HJ, Grallert H, Grammer TB, Gräßler J, Grönberg H, Groves CJ, Gusto G, Haessler J, Hall P, Haller T, Hallmans G, Hartman CA, Hassinen M, Hayward C, Heard-Costa NL, Helmer Q, Hengstenberg C, Holmen O, Hottenga JJ, James AL, Jeff JM, Johansson Å, Jolley J, Juliusdottir T, Kinnunen L, Koenig W, Koskenvuo M, Kratzer W, Laitinen J, Lamina C, Leander K, Lee NR, Lichtner P, Lind L, Lindström J, Lo KS, Lobbens S, Lorbeer R, Lu Y, Mach F, Magnusson PKE, Mahajan A, McArdle WL, McLachlan S, Menni C, Merger S, Mihailov E, Milani L, Moayyeri A, Monda KL, Morken MA, Mulas A, Müller G, Müller-Nurasyid M, Musk AW, Nagaraja R, Nöthen MM, Nolte IM, Pilz S, Rayner NW, Renstrom F, Rettig R, Ried JS, Ripke S, Robertson NR, Rose LM, Sanna S, Scharnagl H, Scholtens S, Schumacher FR, Scott WR, Seufferlein T, Shi J, Smith AV, Smolonska J, Stanton AV, Steinthorsdottir V, Stirrups K, Stringham HM, Sundström J, Swertz MA, Swift AJ, Syvänen AC, Tan ST, Tayo BO, Thorand B, Thorleifsson G, Tyrer JP, Uh HW, Vandenput L, Verhulst FC, Vermeulen SH, Verweij N, Vonk JM, Waite LL, Warren HR, Waterworth D, Weedon MN, Wilkens LR, Willenborg C, Wilsgaard T, Wojczynski MK, Wong A, Wright AF, Zhang Q; LifeLines Cohort Study, Brennan EP, Choi M, Dastani Z, Drong AW, Eriksson P, Franco-Cereceda A, Gådin JR, Gharavi AG, Goddard ME, Handsaker RE, Huang J, Karpe F, Kathiresan S, Keildson S, Kiryluk K, Kubo M, Lee JY, Liang L, Lifton RP, Ma B, McCarroll SA, McKnight AJ, Min JL, Moffatt MF, Montgomery GW, Murabito JM, Nicholson G, Nyholt DR, Okada Y, Perry JRB, Dorajoo R, Reinmaa E, Salem

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

Postma DS, Pramstaller PP, Price JF, Qi L, Raitakari OT, Rankinen T, Rao DC, Rice TK, Ridker PM, Rioux JD, Ritchie MD, Rudan I, Salomaa V, Samani NJ, Saramies J, Sarzynski MA, Schunkert H, Schwarz PEH, Sever P, Shuldiner AR, Sinisalo J, Stolk RP, Strauch K, Tönjes A, Trégouët DA, Tremblay A, Tremoli E, Virtamo J, Vohl MC, Völker U, Waeber G, Willemsen G, Witteman JC, Zillikens MC, Adair LS, Amouyel P, Asselbergs FW, Assimes TL, Bochud M, Boehm BO, Boerwinkle E, Bornstein SR, Bottinger EP, Bouchard C, Cauchi S, Chambers JC, Chanock SJ, Cooper RS, de Bakker PIW, Dedoussis G, Ferrucci L, Franks PW, Froguel P, Groop LC, Haiman CA, Hamsten A, Hui J, Hunter DJ, Hveem K, Kaplan RC, Kivimaki M, Kuh D, Laakso M, Liu Y, Martin NG, März W, Melbye M, Metspalu A, Moebus S, Munroe PB, Njølstad I, Oostra BA, Palmer CNA, Pedersen NL, Perola M, Pérusse L, Peters U, Power C, Quertermous T, Rauramaa R, Rivadeneira F, Saaristo TE, Saleheen D, Sattar N, Schadt EE, Schlessinger D, Slagboom PE, Snieder H, Spector TD, Thorsteinsdottir U, Stumvoll M, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, van der Harst P, Walker M, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Weir DR, Wichmann HE, Wilson JF, Zanen P, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Heid IM, O'Connell JR, Strachan DP, Stefansson K, van Duijn CM, Abecasis GR, Franke L, Frayling TM, McCarthy MI, Visscher PM, Scherag A, Willer CJ, Boehnke M, Mohlke KL, Lindgren CM, Beckmann JS, Barroso I, North KE, Ingelsson E, Hirschhorn JN, Loos RM, Sandholm N, Scott RA, Stolk L, Takahashi A, Tanaka T, van 't Hooft FM, Vinkhuyzen AAE, Westra HJ, Zheng W, Zondervan KT; ADIPOGen Consortium; AGEN-BMI Working Group; CARDIOGRAMplusC4D Consortium; CKDGen Consortium; GLGC; ICBP; MAGIC Investigators; MuTHER Consortium; MIGen Consortium; PAGE Consortium; ReproGen Consortium; GENIE Consortium; International Endogene Consortium, Heath AC, Arveiler D, Bakker SJL, Beilby J, Bergman RN, Blangero J, Bovet P, Campbell H, Caulfield MJ, Cesana G, Chakravarti A, Chasman DI, Chines PS, Collins FS, Crawford DC, Cupples LA, Cusi D, Danesh J, de Faire U, den Ruijter HM, Dominiczak AF, Erbel R, Erdmann J, Eriksson JG, Farrall M, Felix SB, Ferrannini E, Ferrières J, Ford I, Forouhi NG, Forrester T, Franco OH, Gansevoort RT, Gejman PV, Gieger C, Gottesman O, Gudnason V, Gyllensten U, Hall AS, Harris TB, Hattersley AT, Hicks AA, Hindorff LA, Hingorani AD, Hofman A, Homuth G, Hovingh GK, Humphries SE, Hunt SC, Hyppönen E, Illig T, Jacobs KB, Jarvelin MR, Jöckel KH, Johansen B, Jousilahti P, Jukema JW, Jula AM, Kaprio J, Kastelein JJP, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kiemeney LA, Knekt P, Kooner JS, Kooperberg C, Kovacs P, Kraja AT, Kumari M, Kuusisto J, Lakka TA, Langenberg C, Marchand LL, Lehtimäki T, Lyssenko V, Männistö S, Marette A, Matise TC, McKenzie CA, McKnight B, Moll FL, Morris AD, Morris AP, Murray JC, Nelis M, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Ong KK, Madden PAF, Pasterkamp G, Peden JF, Peters A,

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]

RJF, Speliotes EK. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature 2015; 518(7538): 197-206.

[2] Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26(2): 211-26.

[3] Tabatabaei-Malazy O, Khodaeian M, Amoli MM. Association between Genetic Variants and Obesity in Iranian Population: Review Article. Iranian J Publ Health 2014; 43(Suppl 1): 71-82.

[4] Wiginton DA, Adrian GS, Friedman RL, Suttle DP, Hutton JJ. Cloning of cDNA sequences of human adenosine deaminase. Proc Natl Acad Sci U S A 1983; 80(24): 7481-5.

[5] Petersen MB, Tranebjaerg L, Tommerup N, Nygaard P, Edwards H. New assignment of the adenosine deaminase gene locus to chromosome 20q13 X 11 by study of a patient with interstitial deletion 20q. J Med Genet 1987; 24(2): 93-6.

[6] Chung FZ, Weber HW, Appleman MM. Extensive but reversible depletion of ATP via adenylate cyclase in rat adipocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82(6): 1614-7.

[7] Rashidy-Pour A, Malek M, Eskandarian R, Ghorbani R. Obesity in the Iranian population. Obes Rev 2009; 10(1): 2-6.

[8] Bottini E, Gloria-Bottini F. Adenosine deaminase and body mass index in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism 1999; 48(8): 949-51.

[9] Hoshino T, Yamada K, Masuoka K, Tsuboi I, Itoh K, Nonaka K, Oizumi K. Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1994; 25(2): 97-102.

[10] Xu B, Berkich DA, Crist GH, LaNoue KF. A1 adenosine receptorimprove antagonism glucose tolerance in Zucker rats. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 1998; 274(2): E271-9.

[11] Heseltine L, Webster JM, Taylor R. Adenosine effects upon insulin action on lipolysis and glucose transport in human adipocytes. Mol Cell Biochem 1995; 144(2): 147-51.

[12] Amoli MM, Amiri P, Namakchian M, Saeid Nejad R, Fakhrzadeh H, Heshmat R, Mehraban N, Aryani Kashani A, Yaghmaie P, Tavakkoly Bazzaz J, Larijani B. Adenosine deaminase gene polymorphism is associated with obesity in Iranian population. Obes Res Clin Pract 2007; 1(3): 173-7.

[13] Yaghoubi H, Haghi M, Solhi S. Detection of CXCL5 Gene Polymorphism with Diabetes in Ardabil Province. J Ardabil Univ Med Sci 2013; 13(4): 438-43. (Persian)

[Downloaded from mjms.modares.ac.ir on 2022-01-17]