بررسی ارتباط واریانت ژن (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 با نتایج تن‌سنجی و تراکم استخوان در زنان یائسه تهرانی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی تهران

سجاد مرادی: گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه ورژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. s.moradi@razi.ac.ir
لیلا خرمی نژاد: گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه ورژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. khorami.leila@yahoo.com
ژیلا مقبولی: مرکز تحقیقات پوکی استخوان، پژوهشکده غدد و متابولیسم، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. omrc@ums.ac.ir
***خدیجه میرزایی**: گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه ورژیم شناسی، پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
mirzaei_kh@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: امروزه از ژنتیک به عنوان عامل مهم و بسیار تاثیرگذار در ابتلا به پوکی استخوان و چاقی یاد می‌شود. به همین منظور این مطالعه با هدف بررسی ارتباط واریانت ژن TGF-β1 با نتایج تن‌سنجی و تراکم استخوان در زنان یائسه تهرانی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی تهران طراحی و اجرا گردید.

روش کار: به منظور انجام این پژوهش مقطعی، ۲۵۴ خانم یائسه در سنین ۴۶ تا ۷۸ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیب بدنی توسط دستگاه سنجش توده بدنی اندازه‌گیری گردید. ارزیابی فعالیت بدنی با استفاده از فرم کوتاه شده پرسش‌نامه فعالیت بدنی انجام شد. اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان نیز به روش DEXA انجام گرفت. همچنین شناسایی پلی‌مورفیسم فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (rs:۱۸۰۰۴۷۰) به روش PCR–RFLP انجام گرفت. یافته های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و با روش ANOVA مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج این مطالعه شیوع پوکی استخوان زنان تهرانی را در ناحیه ستون مهره‌ها و لگن به ترتیب ۱۷/۷ و ۲/۴ درصد نشان داد. بررسی توزیع فراوانی ژنوتایپ‌های ژن (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 برای اولین بار در ایران نشان داد که فراوانی ژنوتایپ‌های این واریانت به ترتیب عبارتند از (TT)۲۸/۳ درصد، (TC) ۴۸ درصد و (CC) ۲۳/۶ درصد. نتایج نشان داده‌اند این واریانت از (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 بعد از تنظیم برای وزن، سن، سن یائسگی، فعالیت بدنی و کالری دریافتی فاقد ارتباط مستقیم با ویژگی‌های تن سنجی و تراکم استخوان است ($p > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که واریانت (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 در خانم‌های یائسه نقش مستقیمی بر تراکم معدنی استخوان و ترکیب بدن نداشته باشد.

کلیدواژه‌ها: پوکی استخوان، TGFβ1 ، یائسگی، ترکیب بدن، تراکم استخوان

مقدمه

از دست دادن تراکم استخوان پس از یائسگی مهم‌ترین علت افزایش نرخ پوکی و شکستگی استخوان در زنان یائسه نسبت به مردان است (۱). یائسگی در زنان یک واقعیت بیولوژیکی جهانی است، که با بروز نشانه‌های مرتبط با پایان قاعدگی همراه می‌شود (۲). یائسگی طبیعی زمانی به رسمیت شناخته می‌شود که فرد ۱۲ ماه متوالی بدونِ دلایل پاتولوژیک و فیزیولوژیکی آشکار، پس از آخرین قاعدگی در حالت آمنوره باشد (۳). در این دوره به دلیل ترشح نشدن هورمون‌های جنسی زنانه به‌ویژه استروژن که نقش مهمی در حفظ بافت مطلوب استخوانی ایفا می‌کند، می‌تواند فرد را بیش از قبل در برابر ابتلا به پوکی استخوان آسیب‌پذیر کند. علاوه بر یائسگی، پوکی استخوان دارای عوامل زمینه‌ساز دیگری است که می‌توان به‌عنوان مثال به افزایش سن (۴)، مصرف کلسیم (۵)، شرایط ویتامین D (۶)، چاقی (۷)، بیماری انسداد ریوی مزمن (۸)، استرس (۹)، عمل بای پس معده (۱۰)، مصرف دخانیات (۱۱) و تفاوت‌های ژنتیکی (۱۲) اشاره کرد.

اگرچه تاکنون عوامل زمینه‌ساز فراوانی برای پوکی استخوان معرفی شده است، اما اخیراً تفاوت‌های ژنتیکی افراد به اصلاح پلی‌مورفیسم یا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

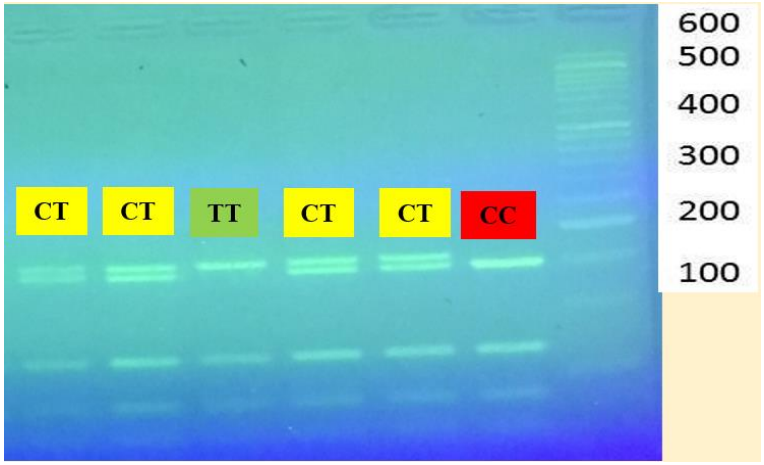
چندشکلی ژن‌های مؤثر در پوکی مورد توجه قرار گرفته‌اند. تعادل بین تشکیل و تحلیل استخوان می‌تواند توسط عوامل مختلف رشد و سایتوکاین‌ها ازجمله فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (TGF-β1)، اینترلوکین ۶ و فاکتور رشد شبه انسولین تنظیم شود. در مطالعات سلولی ملکولی و انسانی، بافت زمینه‌ای استخوان دارای بیشترین غلظت فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ نسبت به بافت‌های دیگر به‌عنوان یک عامل تنظیم‌کننده جذب و بازسازی استخوان است. ژن TGF-β1 شامل هفت اگزون است که در نهایت در سلول‌های مختلف به‌ویژه سلول‌های استخوانی یک پلی پپتید حاوی ۳۹۰ اسیدآمینه تولید می‌کند. همچنین TGF-β1 دارای چندین پلی‌مورفیسم است که می‌توانند بر تراکم استخوان تأثیر بگذارند(۱۳). این پلی مرفیسم‌ها می‌توانند اثر خود را از طریق تغییر در غلظت، انتقال و بهره‌وری از سایتوکاین TGF-β1 اعمال کنند(۱۴). بنابراین تغییر در آلل های TGF-β1 می‌تواند فرد یائسه را در برابر پوکی استخوان آسیب‌پذیر کند. هدف از انجام این پژوهش بررسی ارتباط واریانت ژن (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 با نتایج تن‌سنجی و تراکم استخوان در زنان یائسه تهرانی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی بود.

روش کار

به‌منظور انجام مراحل اجرایی این پژوهش ابتدا هماهنگی‌های لازم با مرکز تحقیقات استئوپروز پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت. سپس با توجه به معیارهای ورودی مطالعه مبنی بر مؤنث، یائسه بودن و عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن در بازه زمانی ۱ شهریور ماه تا ۱۵ دی ماه سال ۹۴، ۲۶۵ نفر به مطالعه وارد شدند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز تحقیقات متابولیسم و غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران تائید شد (کد اخلاق: ۸۰۳-۳۰-۰۶-۹۴). در ابتدا پس از توضیح و معرفی کامل پژوهش، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی و سپس یک پرسشنامه عمومی از همه شرکت‌کنندگان در مطالعه تهیه گردید. ارزیابی فعالیت بدنی نیز با استفاده از فرم کوتاه شده پرسشنامه فعالیت بدنی (IPAQ) انجام شد(۱۵). برای سنجش ترکیب بدن از تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه در حالت ناشتا از دستگاه Body Composition Analyzer BC-418MA - Tanita (United Kingdom) که در کلینیک غدد بیمارستان شریعتی موجود بود، استفاده گردید. در استفاده از این دستگاه نحوه اتصال الکترودها به بدن، نحوه ایستادن و به‌طور کلی پروتکل اجرایی بر اساس دستورات شرکت سازنده دستگاه انجام گرفت(۱۶). وزن نیز با حداقل پوشش و بدون کفش و با استفاده از ترازوی دیجیتال Seca ساخت کشور آلمان (Seca803) با دقت ۱۰۰ گرم و قد با استفاده از قد سنج Seca (Seca۲۰۶) در حالت ایستاده کنار دیوار و بدونِ کفش درحالی‌که کتف‌ها در حالت عادی قرار داشته باشند با دقت ۰/۵ سانتیمتری اندازه‌گیری شد.

۶ سی‌سی نمونه خون وریدی از تمامی شرکت‌کنندگان در پژوهش که به مدت ۱۲ تا ۱۰ ساعت ناشتا بودند، گرفته شد. این مقدار خون به لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) منتقل شد. به‌منظور ارزیابی‌های آزمایشگاهی در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در این پژوهش به‌منظور استخراج DNA از خون کامل از کیت استخراج DNA با نام تجاری Mini Columns, Type G, Exgene محصول شرکت GeneALL استفاده نمودیم. سپس مولکول DNA استخراج شده به‌عنوان الگو جهت تکثیر توالی کد کننده پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی rs:۱۸۰۰۴۷۰ واقع در ژن کدکننده‌ی TGFβ1 به کارگرفته شد. بعد از استخراج با استفاده از دستگاه نانو درآپ غلظت و کیفیت DNA جدا شده و اندازه‌گیری شد و پس از آن تمامی نمونه‌ها برای مراحل بعدی در فریزر و دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. شناسایی پلی‌مورفیسم فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (TGFβ1) rs:۱۸۰۰۴۷۰ به روش PCR–RFLP انجام گرفت (۱۷). مولکول DNA استخراج شده به‌عنوان الگو جهت تکثیر توالی کدکننده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]



شکل ۱- قطعات تولید شده از طریق روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم MspA1I از ژن TGFβ1 در ژل آگارز

پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی با پرایمرهای Forward و Reverse انجام گرفت. توالی پرایمر طراحی شده برای تکثیر توالی کد کننده T869>C واقع در ژن کد کننده فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (TGFβ1) در کروموزوم شماره نوزده (۱۹:۴۱۳۵۳۰۱۶) به قرار زیر می‌باشد:

Forward: 5′-TTCCCTCGAGGCCCTC CTA-3′, Reverse: 5′-GCCGCAGCTTG GACAGGATC-3′

آنزیم MspA1I در صورت هموزیگوت بودن و عدم موتاسیون در جایگاه پلی مرفیسم نوکلئوتیدی تک واحدی 869T>C واقع در ژن TGFβ1 چهار باند (باندهای ۲۶ و ۱۶۱،۶۷،۴۰) و در صورت هموزیگوت بودن و صورت گرفتن موتاسیون دراین جایگاه پنج باند (باندهای ۱۲ و ۲۶ ۱۴۹،۶۷،۴۰) ایجاد می کند. این در حالی است در صورت هتروزیگوت بودن در جایگاه پلی مرفیسم نوکلئوتیدی تک 869T>C واقع در ژن TGFβ1 شش باند (باندهای ۱۲ و ۲۶ ۱۶۱،۱۴۹،۶۷،۴۰) ایجاد می‌کند (شکل ۱).

در این مطالعه تراکم معدنی استخوان از روش سنجش با دستگاه DEXA می‌باشد که روش استاندارد طلایی محسوب می‌شود. در این جهت از دستگاه (Lunar Corporation,Madison, Lunar DPX-MD (Wisconsin, 53713. USA مرکز تراکم استخوان بیمارستان شریعتی استفاده گردید. در این مرکز تراکم استخوان در ناحیه ۲ تا ۴ ستون مهره‌های کمری و از استخوان ران (گردن، تروکانتر و کل استخوان ران) تعیین گردیده و این تراکم استخوان بر اساس حسب gr / cm2 محاسبه شد. در ادامه افراد بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) مورد تقسیم بندی قرار گرفتند. بنابر معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) میزان ابتلا به پوکی استخوان افراد به سه دسته (سالم، استئوپنی، استئوپوروز) تقسیم می شوند(۱۸).

پس از جمع آوری اطلاعات، یافته‌های حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۰ مورد آنالیز قرار گرفت. به‌منظور ارزیابی متغیرهای مورد بررسی در میان ژنوتایپ‌ها از ANOVA استفاده شد. در فاز دوم برای مقایسه متغیرهای کمی بین افراد مبتلا به پوکی استخوان و افراد سالم از آزمون t-Student و مقایسه مقادیر متغیرهای کیفی در بین گروه‌ها از آزمون مربع کای سنجیده شد. برای تمام تست‌ها مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

افراد وارد شده به مطالعه بر اساس جدول ۱ از سن ۴۶ تا ۷۸ سال، با میانگین ۶/۱۴± ۵۷/۸ و سن یائسگی با میانگین ۲۸/ ۴±۴۸/۷۵ سال را در بر می گیرند. این افراد ازلحاظ قدی دارای میانگین ۱۱/۵۸± ۱۵۴/۸۲ و میانگین وزنی برابر با ۱۳/۸۷± ۷۰/۶۳ بودند. افراد مورد مطالعه ازلحاظ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول ۱- ویژگی های کلی جمعیت مورد مطالعه

متغیر	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۴۶	۷۸	۵۷/۸۰	۶/۱۴
سن یائسگی (سال)	۳۵	۵۹	۴۸/۷۵	۴ /۲۸
قد (سانتی متر)	۱۴۳/۴۰	۱۷۳	۱۵۴/۸۲	۱۱/۵۸
وزن (کیلوگرم)	۴۲/۳۰	۱۵۸	۷۰/۶۳	۱۳/۸۷
شاخص توده بدنی (قد^2/کیلوگرم)	۱۷/۵۰	۴۱	۲۸/۶۱	۴/۴۳
درصد چربی بدن(٪)	۱۰/۸۰	۵۸/۳۰	۲۷/۱۰	۷/۷۹
درصد توده بدون چربی(٪)	۱۰/۱۰	۷۰/۱۰	۴۲/۰۹	۶/۹۲
دورباسن(سانتی متر)	۷۲	۱۵۰	۱۰۵/۵۱	۹/۴۱
دور کمر(سانتی متر)	۶۱	۱۵۱	۸۹/۷۹	۱۲/۲۶
متابولیسم پایه (کیلوکالری)	۱۰۱۹	۱۷۴۴	۱۳۱۷	۱۳۰/۰۵

جدول ۲- توزیع و فراوانی مطلق و نسبی پوکی استخوان در ناحیه ستون مهره ها و ناحیه لگن بر اساس Tscore

	سالم	استئوپنی	پوکی استخوان
ستون مهره ها	۹۵ (٪۳۷)[1]	۱۱۴ (٪۴۴/۸)	۴۵(٪۱۷/۷)
ناحیه لگن	۱۵۳ (٪۶۰/۲)	۹۵ (٪۳۷/۴)	۶(٪۲/۴)

تعداد نفر(درصد از کل)[1]

جدول ۳- توزیع و فراوانی مطلق و نسبی زنوتایپ های TGFβ1

ژنوتایپ	TT	TC	CC
شرکت کننده گان	۷۲(٪۲۸/۳) [1]	۱۲۲ (٪۴۸/۰۳)	۶۰(٪۲۳/۶)

تعداد (درصد)[1]

شاخص توده بدنی دارای حداقل ۱۷/۵۰ و حداکثر ۴۱ و با میانگین ۴/۴۳±۲۸/۶۱ بودند. علاوه بر این افراد شرکت‌کننده ازلحاظ درصد چربی بدن، درصد توده بدون چربی، دوربasen، دور کمر، دارای میانگین ۷/۷۹±۲۷/۱۰، ۶/۹۲±۴۲/۰۹، ۹/۴۱±۲۶/۵۱،۱۲/۱۰۵±۸۹/۷۹ بودند. ازلحاظ متابولیسم پایه نیز این افراد دارای حداقل ۱۰۱۹، حداکثر ۱۷۴۴ و میانگین ۱۳۰/۰۵±۱۳۱۷ بودند.

تراکم معدنی استخوان افراد شرکت‌کننده در ناحیه ستون مهره‌ها به‌صورت متوسط gr/cm^2 ۱/۰۳، درحالیکه میانگین Tscore و Zscore این زنان به ترتیب ۱/۳۱- و ۰/۴۳- بود. بیشترین میزان مشارکت در مطالعه ازلحاظ سلامت استخوان در ناحیه ستون مهره‌ها به ترتیب به افراد مبتلا به استئوپنی با (٪۴۴/۸) ۱۱۴ نفر، افراد سالم با (٪۳۷) ۹۵ نفر و افراد مبتلا به پوکی استخوان با (٪۱۷/۷)۴۵ نفر اختصاص پیدا میکند. تراکم معدنی استخوان بانوان شرکت‌کننده در مطالعه این بار در محل لگن میانگین ۱/۰۶ و میانگین Tscore و Zscore این زنان به ترتیب ۰/۶۵- و ۰/۰۵- بود.

توزیع فراوانی مطلق و نسبی پوکی استخوان در ناحیه لگن خانم‌های یائسه از نظر سلامت استخوان به ترتیب بیشترین نفرات عبارتند از افراد سالم (٪۶۰/۲) ۱۵۳، افراد مبتلا به استئوپنی (٪۳۷/۴) ۹۵ نفر و افراد مبتلا به پوکی استخوان (٪۲/۴)۶ نفر می‌باشد (جدول ۲).

پس از انجام کلیه مراحل تشخیص ژنوتایپ های ژن TGFβ1 -rs:1800470 نتایج بدست آمده به شرح زیر بود (جدول ۳). نتایج نشان می‌دهد که افراد دارای ژنوتایپ هتروزیگوت با فراوانی (٪۴۸/۰۳) ۱۲۲ نفر دارای بیشترین تعداد شرکت‌کنندگان بودند. علاوه بر این افراد با ژنوتایپ TT فراوانی (٪۲۸/۳)۷۲ نفر از افراد شرکت‌کنندگان را تشکیل می‌دادند. افراد با ژنوتایپ هموزیگوت CC دارای کمترین فراوانی با (٪۲۳/۶) ۶۰ نفر بودند. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه ازلحاظ توزیع فراوانی ژنوتایپ‌های این اسنیپ از قانون هاردی واینبرگ پیروی می‌کردند (p=۰/۷۳۵).

مقایسه نتایج تن‌سنجی و تراکم معدنی استخوان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول ۴- مقایسه نتایج تن سنجی و تراکم معدنی استخوان در میان ژنوتایپ‌های ژن فاکتور رشد تغییر دهنده بتا ۱ در خانم‌های یائسه

متغیرهای تن سنجی	ژنوتایپ TT	ژنوتایپ TC	ژنوتایپ CC	p*	p**
	(تعداد=۷۲ نفر)	(تعداد= ۱۲۲نفر)	(تعداد=۶۰ نفر)		
سن(سال)	۵/۹۰± ۵۸/۴۵	۵/۹۴± ۵۷/۳۸	۵/۹۴± ۵۷/۳۸	۰/۱۰۴	۰/۹۳
وزن(کیلوگرم)	۱۱/۲۸± ۷۰/۲۰	۱۴/۸۴± ۷۰/۶۴	۱۵/۰۸± ۷۱/۱۷	۰/۹۲۱	۰/۲۵۹
قد(سانتی متر)	۵/۸۷± ۱۵۵/۶۶	۱۲/۳۶± ۱۵۴/۶۸	۱۴/۹۲± ۱۵۴/۲۵	۰/۷۶۵	۰/۵۶۷
شاخص توده بدنی(قد^2/کیلوگرم)	۴/۲۹± ۲۸/۹۹	۴/۶۰± ۲۸/۴۰	۴/۲۸± ۲۸/۳۸	۰/۶۳۳	۰/۰۷۴
دور کمر(سانتی متر)	۱۴/۱۱± ۹۲/۲۸	۱۱/۵۱± ۸۹/۱۰	۸۸/۰۵±۱۱/۴۷	۰/۱۰۶	۰/۱۰۱
دور باسن (سانتی متر)	۹ /۵۱±۱۰۶/۹۰	۹ /۹۱±۱۰۵/۰۱	۸ /۳۵±۱۰۴/۷۷	۰/۳۲۳	۰/۱۶۱
درصد چربی(٪)	۶/۰۸ ± ۳۷/۵۹	۶/۶۳ ± ۳۶/۷۵	۵/۵۵ ± ۳۶/۶۵	۰/۶۰۸	۰/۶۵۵
توده چربی(٪)	۷/۸۵ ± ۲۸/۰۸	۷/۹۰ ± ۲۶/۵۰	۷/۴۵ ± ۲۶/۳۶	۰/۴۰۷	۰/۱۳۰
توده بدون چربی(٪)	۶/۸۶ ± ۴۲/۱۶	۶/۵۵ ± ۴۲/۰۵	۸/۰۱ ± ۴۲/۰۳	۰/۹۹۲	۰/۹۳۳
چربی احشایی(٪)	۲/۵۴± ۹/۴۴	۲/۴۶± ۸/۸۶	۲/۲۸± ۸/۸۱	۰/۲۱۰	۰/۱۳۶
متابولیسم پایه(کیلوکالری)	۱۲۳/۷۵± ۱۳۰۹/۰۱	۱۳۷/۵۲± ۱۳۲۱/۳۱	۱۲۳/۰۶± ۱۳۲۰/۴۸	۰/۸۰۲	۰/۳۳۳
آب کل بدن (٪)	۳/۵۷± ۳۱/۳۶	۳/۸۸± ۳۱/۵۳	۳/۳۹± ۳۱/۷۵	۰/۸۳۸	۰/۲۷۹
	متغیرهای تراکم معدنی استخوان				
تراکم معدنی استخوان لگن	۰/۱۱ ± ۰/۹۲	۰/۱۲ ± ۰/۹۰	۰/۱۹ ± ۰/۹۶	۰/۰۵۴	۰/۴۱۵
T-score لگن	-۰/۹۵± ۰/۶۴	-۱/۰۵± ۰/۷۴	-۰/۹۸± ۰/۵۲	۰/۳۹۷	۰/۲۱۶
Z-score لگن	-۰/۷۷± ۰/۰۰۱	-۰/۹۲± ۰/۱۹	-۰/۹۰± ۰/۰۸	۰/۰۹۱	۰/۱۴۴
تراکم معدنی استخوان مهره ها	۰/۱۷± ۱/۰۴	۰/۱۶± ۱/۰۰	۰/۱۶± ۱/۰۸	۰/۰۲۸	۰/۱۲۹
T-score ستون مهره ها	-۱/۳۱± ۱/۲۹	-۱/۳۷± ۱/۴۷	-۱/۲۵± ۱/۰۳	۰/۱۱۳	۰/۲۹۷
Z-score ستون مهره ها	-۱/۲۶± ۰/۳۶	-۱/۲۷± ۰/۶۴	-۱/۲۹± ۰/۱۷	۰/۰۵۳	۰/۲۰۱

* میزان معنی داری ۰/۰۵ درصد حاصل از آزمون ANOVA

** سطح معنی داری ۰/۰۵ درصد پس از تطابق با سن، سن یائسگی، وزن، فعالیت بدنی و کالری دریافتی حاصل از آزمون ANCOVA

در میان ژنوتایپ‌های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ در خانم‌های یائسه به‌صورت خام و قبل از تطابق مورد بررسی قرار گرفت. در حالت خام ژنوتایپ های این ژن بر تراکم معدنی استخوان لگن (p=۰/۰۵۴)، تراکم معدنی استخوان مهره‌ها (p=۰/۰۲۸)، Z-score ستون مهره‌ها (p=۰/۰۵۳) دارای تأثیر معنی‌دار بودند. نتایج نشان داد که افراد داری ژنوتایپ CC دارای بیشترین تراکم در ناحیه لگن و ستون مهرها بودند. این در حالیست که افراد با ژنوتایپ TC دارای کمترین تراکم در نواحی مذکور بود. (جدول ۴). در مرحله بعدی تأثیر ژنوتایپ های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ بر متغیرهای کمی از طریق روش ANCOVA مورد تطابق با عوامل مخدوشگر قرار گرفت. نتایج در این مرحله نشان داد ژنوتایپ های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (rs:1800470) بعد از تطابق با عوامل مذکور فاقد تأثیر معنی‌دار بر متغیرهای کمی ازجمله نتایج تن‌سنجی و تراکم معدنی استخوان می‌باشد (p<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه برای اولین بار به بررسی نقش واریانت ژن (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 با نتایج تن‌سنجی و تراکم استخوان در زنان یائسه تهرانی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی پرداخته است. نتایج این مطالعه شیوع ۱۷/۷ درصدی پوکی استخوان در ناحیه ستون مهره‌ها و شیوع ۲/۴ درصدی پوکی استخوان را در ناحیه لگن زنان تهرانی نشان داد. بررسی توزیع فراوانی ژنوتایپ های ژن (rs:۱۸۰۰۴۷۰) TGF-β1 برای اولین بار در ایران نشان داد که فراوانی ژنوتایپ های این واریانت به ترتیب عبارتند از TT ۲۸/۳ درصد، TC ۴۸ درصد و CC ۲۳/۶ درصد می‌باشد. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه ازلحاظ توزیع فراوانی ژنوتایپ های این اسنیپ از قانون هاردی واینبرگ پیروی می‌کردند (P=۰/۷۳). بررسی ارتباط ژنوتایپ های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ با نتایج تن‌سنجی و تراکم معدنی استخوان پس از تطابق با سن، سن یائسگی، وزن، فعالیت بدنی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

کالری دریافتی نشان داد که این واریانت (rs:۱۸۰۰۴۷۰) از TGF-β1 فاقد ارتباط مستقیم با ویژگی‌های تن‌سنجی و تراکم استخوان است.

در این مطالعه درصد شیوع پوکی استخوان در ناحیه ستون مهره‌ها و لگن در زنان یائسه تهرانی به ترتیب ۱۷٪ و ۲/۲٪ و درصد افراد مبتلا به استئوپنی در ناحیه لگن و ستون مهره‌ها به ترتیب ۳۵/۷٪ و ۴۳/۱٪ بود. این در حالی است که درصد افراد سالم ازلحاظ ابتلا به پوکی استخوان و استئوپنی در ناحیه لگن و ستون مهره‌ها به ترتیب ۳۶٪ و ۵۸/۷٪ گزارش شد. بر اساس مطالعات پیشین ازجمله مطالعه‌ی فراتحلیل در سال ۲۰۱۳ توسط دوستی و همکاران (۱۹) به‌منظور بررسی شیوع پوکی استخوان در ایران صورت گرفت. در این مطالعه ۳۴۸۱۴ نفر از ۳۱ مطالعه وارد شدند. نتایج نشان داده‌اند که میزان شیوع کلی پوکی استخوان در ناحیه ستون مهره‌ها ۱۷ درصد و شیوع استئوپنی در این ناحیه را ۳۵ درصد است. در زیرگروه خانم‌های یائسه میزان شیوع پوکی استخوان و استئوپنی افزایش پیدا کرد به‌طوری‌که به ترتیب ۱۹ درصد و ۴۰ درصد گزارش شد. روند مطالعات نشان می‌دهد با افزایش سن و جابجایی جغرافیایی به شمال ایران میزان شیوع بیشتر می‌شود. مطالعه دیگری نیز که به‌صورت با عنوان فراتحلیل شیوع پوکی استخوان در زنان ایرانی، توسط باقری(۲۰) و همکاران انجام شد نشان داد که شیوع استئوپروز در ناحیه فمور، در زنان ایرانی ۹/ ٪۱۸ و شیوع استئوپروز در ناحیه ستون مهره‌ها در زنان ایرانی ۹/ ٪۱۸ می‌باشد . نتایج حاصل از مطالعات پیشین شیوع مناسب و منطقی را در ناحیه ستون مهره‌ها در این مطالعه تأیید می‌کند. اما افراد شرکت‌کننده در ناحیه لگن نسبت به مطالعات پیشین ابتلای کمتری به پوکی استخوان داشتند. این یافته می‌تواند به دلیل شیوع پوکی استخوان در ناحیه لگن در سنین بالاتر از سن افراد شرکت‌کننده باشد.

یافته‌هایی که به بررسی ارتباط ژنوتایپ های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ با نتایج تن‌سنجی و تراکم استخوان هیچ‌گونه اثر معنی‌داری را نشان نداده‌اند. البته لازم به ذکر است که تبدیل آلل T به آلل C به‌صورت نزدیک به معنی‌دار موجب کاهش شاخص توده بدنی می‌شد. در اکثریت مطالعاتی که تا به امروز صورت گرفته است ژنوتایپ های TGF-β1 869 T>C را به‌صورتی گزارش کردند که دارای تأثیر بر چاقی و شاخص توده بدنی هستند؛ اما در مطالعه حاضر که بر اساس دانش ما اولین مطالعه در نوع خود است که به بررسی تأثیر ژنوتایپ‌های TGF-β1 869 T>C بر تن‌سنجی و عوامل بیوشیمایی خانم‌های یائسه ایرانی پرداخته است، این ارتباط مشاهده نشد. این دست آورد می‌تواند دلایلی ازجمله تفاوت‌های نژادی و شرایط زندگی بین جوامع مورد مقایسه باشد. به‌عنوان مثال Long و همکاران در مطالعه خود تأثیر این ژن را در چاقی نشان داده‌اند. آنان گزارش کردند که در اسنیپ T29-C، آلل C برای کسانی که آن را حمل می‌کنند، ممکن است فاکتور خطر ابتلا به چاقی و BMI بالا باشد(۲۱).

بررسی ارتباط ژنوتایپ های ژن فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ ژنوتایپ های TGF-β1 869 T>C با نتایج تراکم معدنی استخوان هیچ‌گونه اثر معنی‌داری را نشان نداد. مطالعات بسیاری اسنپ های TGF-β1 به‌منظور مشخص کردن سطح تأثیرگذاری ژنوتایپ های این سایتوکاین صورت گرفته است که نتایج متفاوتی را گزارش کرده اند. در ادامه به بررسی و مقایسه آنها می پردازیم. البته لازم به ذکر است که بر اساس آخرین جستجوهای صورت گرفته این مطالعه یکی از اولین مطالعه بررسی فراوانی این ژنوتایپ در ایران بوده و مطالعه ای داخلی و مشابه جهت مقایسه یافت نشد.

Yamada و همکاران(۲۲) در سال ۲۰۰۱ مطالعه ای با عنوان اثرمستقیم و تجمعی واریانت های C–509→T و T869→C ژن TGFβ1 در استعداد ابتلا به پوکی استخوان زنان ژاپنی انجام دادند. در این مطالعه ۷۲۰ خانم یائسه شرکت کردند. نتایج بدست آمده حاکی از این است که در واریانت C–509→T افراد دارای ژنوتایپ TT داری تراکم استخوان کمتر در نواحی لگن و ستون مهرها نسبت به افراد دارای ژنوتایپ TCو CC بودند. در واریانت T869→C نیز آلل T به‌عنوان عامل خطر و آسیب‌پذیری زنان یائسه در برابر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

پوکی استخوان معرفی می‌شود. Tural و همکاران (۲۳) در سال ۲۰۱۲ در پژوهشی به بررسی ارتباط واریانت‌های ژن IL-10 and TGF-beta با احتمال ابتلا به پوکی استخوان در زنان یائسه ترکیه ای پرداختند. در این پژوهش در جهت دستاورد این مطالعه نشان دادند که واریانت T869→C ژن TGF-beta دارای تأثیر معنا داری برتراکم و سلامت استخوان در ناحیه ستون مهره‌ها و لگن نبود. این در حالیست که، همراه شدن ژنوتایپ CC در ژن IL-10 با ژنوتایپ CC در ژن TGF-beta در یک فرد به‌عنوان عامل خطر در برابر ابتلا به پوکی استخوان معرفی شده است. Sun و همکاران(۲۴) در سال ۲۰۱۵ در یک مطالعه فراسنجش به بررسی ارتباط احتمال ابتلا به پوکی استخوان در زنان یائسه با واریانت های T869C و T29C ژن TGF-beta پرداختند..دست آورد کلی نشان داد واریانت های T869C و T29C ژن TGF-beta با احتمال ابتلا بانوان یائسه به پوکی استخوان در رابطه هستند. این نتایج بیانگر این امر بودند که این دو واریانت از ژن TGF-β1 در نژاد قفقازی فاقد تأثیر معنی‌داری بوده است. اما این واریانت‌ها در نژاد آسیایی دارای اثر معنا داری برسلامت استخوان بودند. افرادی که در هریک از این واریانها دارای ژنوتایپ TT بودند نسبت به افراد واجد ژنوتایپ CC و TC دارای آسیب‌پذیری بیشتری به پوکی استخوان بودند.

با توجه به نتایج متناقضی که در زمینه تأثیر واریانت های ژن TGF-β1 بر ابتلا به پوکی استخوان که تاکنون منتشر شده است نمی‌توان نتیجه گیری محکمی در این زمینه ارائه داد. واریانت های ژن TGF-β1 دارای تاثیرات بسیار متفاوتی در نژادهای مختلف هستند. گزارشاتی که از مطالعات فراتحلیل(۲۵, ۲۶) انتشار پیدا می‌کند، بیانگر تأثیرگذاری بیشتر این ژنوتایپ ها در جوامع با الگوی ژنتیکی آسیایی است. اما در کشورهای همسایه که غرابت ژنتیکی بیشتری با کشورمان دارند همچون کشور ترکیه و کشورهایی که جمعتی با نژاد قفقازی دارند، واریانت های ژن TGF-β1 به تنهایی بر ابتلا به پوکی استخوان نقش مهمی ایفا نمی‌کنند. نتایج بدست آمده از این مطالعه به روشنی نشان می‌دهد که بهتر است در مطالعات مشابه به بررسی هم زمان واریانت‌های ژن TGF-β1 و واریانت های سایتوکاین‌های دیگر به‌صورت همزمان پرداخت تا اثر متقابل آن نیز مشاهده گردد. با توجه به عدم تأثیر واریانت TGF-β1 869 T>C توصیه می‌شود واریانت های دیگر مورد بررسی قرار گیرد.

نقاط قوت: از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی فراوانی و ارتباط واریانت ژن TGF-β1 با تراکم معدنی استخوان و ترکب بدن در زنان یائسه برای اولین بار در ایران اشاره نمود.

محدودیت‌ها: محدودیت اصلی این پژوهش عدم بررسی همزمان چند واریانت از این ژن و اثر متقابل آنها بود که به دلیل محدودیت مالی انجام نگرفت. علاوه براین مطالعه حاضر به‌صورت مقطعی انجام گرفته است. پیشنهاد می‌شود که در آینده برای تکرار چنین مطالعاتی از بررسی‌های همگروهی با مدت زمان پیگیری مناسب استفاده گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل حمایت مالی از این طرح با کد طرح ۲۹۵۴۷-۱۶۱-۰۲-۹۴ اعلام می‌دارند. این مقاله بخشی از طرح پایان نامه با عنوان "بررسی بر همکنش الگوهای دریافت غذایی غالب، فعالیت بدنی و واریانت ژن هورمون فاکتور رشد تغییردهنده بتا ۱ (TGF-β1) در خطر ابتلا به پوکی استخوان در زنان یائسه مراجعه‌کننده به واحد تراکم استخوان بیمارستان شریعتی" مصوب سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد که با حمایت مرکز پوکی استخوان پژوهشکده غدد و متابولیسم این دانشگاه به‌صورت مشترک اجرا شده است.

منابع

1. http://www.iofbonehealth.org/epidemio-logy.
2. Lock M. Menopause in cultural context. Experimental Gerontology; 1994.29(3):307-17.
3. Utian WH. The International Menopause menopause-related terminology definitions.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

Climacteric; 1999.2(4):284-6.
4. Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. Clin Interv Aging; 2015.10:105.
5. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. Am J Dis Child; 1991.145(6):631-4.
6. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight. Med J Aust; 2001.175(8):401-5.
7. Greco EA, Donini LM, Lenzi A, Migliaccio S. Obesity and Osteoporosis. Multidisciplinary Approach to Obesity: Springer; 2015. p. 83-8.
8. Chen SJ, Liao WC, Huang KH, Lin CL, Tsai WC, Kung PT, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is a strong independent risk factor for osteoporosis and pathologic fractures: a population-based cohort study. QJM; 2015:hcv012.
9. Nepal NKS. Biological Interaction of Stress and Osteoporosis. Inter J Pharm& Bio Arch; 2015.5(5).
10. Lim JS, Kim SB, Bang HY, Cheon GJ, Lee JI. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. World J Gastroenterol; 2007.13(48):6492.
11. Christos KF, Maria PE, Ioanna PV, Polina P, Ioannis K, Sofia D, et al. Smoking is associated with osteoporosis development in Primary care population. Am J Nurs; 2015.4(2-1):96-101.
12. Kelly PJ, Eisman JA. Osteoporosis: Genetic effects on bone turnover and bone density. Ann Med; 1993.25(2):99-101.
13. Bertoldo F, D'Agruma L, Furlan F, Colapietro F, Lorenzi MT, Maiorano N, et al. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, bone turnover, and bone mass in Italian postmenopausal women. J Bone Miner Res: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research; 2000.15(4):634-9.
14. Yamada Y. Association of a Leu 10→ Pro polymorphism of the transforming growth factor-β1 with genetic susceptibility to osteoporosis and spinal osteoarthritis. Mech Ageing Dev; 2000.116(2):113-23.
15. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)–short and long forms. Retrieved September; 2005.17:2008.
16. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. Jama; 2000.283(15):2008-12.
17. Vural P, Degirmencioglu S, Dogru-Abbasoglu S, Baki M, Ozderya A, Karadag B, et al. Arg25Pro (c.915G>C) polymorphism of transforming growth factor beta1 gene suggests an association with increased risk for Hashimoto's thyroiditis. Int Immunopharmacol; 2015.28(1):521-4.
18. Organization WH. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994.
19. Irani AD, Poorolajal J, Khalilian A, Esmailnasab N, Cheraghi Z. Prevalence of osteoporosis in Iran: A meta-analysis. J Res Med Sci; 2013.18(9):759-66.
20. Bagheri P, Haghdoost A, DORTAJ RE, Halimi L, Vafaei Z, Farhangnia M, et al. Ultra analysis of prevalence of osteoporosis in iranian women. 2011.
21. Long J, Liu P, Liu Y, Lu Y, Xiong D, Elze L, et al. APOE and TGF-β1 genes are associated with obesity phenotypes. J Med Genet; 2003.40(12):918-24.
22. Yamada Y, Miyauchi A, Takagi Y, Tanaka M, Mizuno M, Harada A. Association of the C–509→ T polymorphism, alone or in combination with the T869→ C polymorphism, of the transforming growth factor-β1 gene with bone mineral density and genetic susceptibility to osteoporosis in Japanese women. J Mol Med; 2001.79(2-3):149-56.
23. Tural S, Alayli G, Kara N, Tander B, Bilgici A, Kuru O. Association between osteoporosis and polymorphisms of the IL-10 and TGF-beta genes in Turkish postmenopausal women. Hum Immunol; 2013.74(9):1179-83.
24. Sun J, Zhang C, Xu L, Yang M, Yang H. The transforming growth factor-β1 (TGF-β1) gene polymorphisms (TGF-β1 T869C and TGF-β1 T29C) and susceptibility to postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. Medicine; 2015.94(4):e461-e.
25. Sun J, Zhang C, Xu L, Yang M, Yang H. The transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) gene polymorphisms (TGF-beta1 T869C and TGF-beta1 T29C) and susceptibility to postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. Medicine (Baltimore); 2015.94(4):e461.
26. Cong Y, Ru JY, Bao NR, Guo T, Zhao JN. A single nucleotide polymorphism in the TGF-beta1 gene (rs1982073 C>T) may contribute to increased risks of bone fracture, osteoporosis, and osteoarthritis: a meta-analysis. Clin Rheumatol; 2016.35(4):973-85.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]

The relationship between gene variants TGF-β1 (rs: 1800470) with anthropometric and bone mineral density characteristics in postmenopausal women referred to Shariati Hospital in Tehran

Sajjad Moradi, MSc, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. s.moradi@razi.ac.ir
Leila Khorrami, MSc, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. khorami.leila@yahoo.com
Zhila Maghbooli, PhD, Endocrine Diseases and Metabolism Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. omrc@ums.ac.ir
***Khadijeh Mirzaei,** PhD, Department of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). mirzaei_kh@tums.ac.ir

Abstract

Background: Currently, genetics is considered to be a major factor in the risk of osteoporosis and obesity.Therefore, we investigated possible association between TGFβ1 polymorphisms (rs: 1800470) with anthropometric and bone mineral density characteristics in postmenopausal women referred to Shariati Hospital in Tehran.

Methods: In this study, 254 postmenopausal women aged 46 to 78 years were examined. Body composition measured by Body Composition Analyzer. Physical activity using the short form of physical activity questionnaire (IPAQ) was performed. Bone mineral density was measured by DEXA method. DNA samples from participants were genotyped using RFLP-PCR method. The results were analyzed by SPSS software version 20 and ANOVA method.

Results: Our results showed that prevalence of osteoporosis in lumber and hip Tehranian women were 17.7% and 2.4% respectively. For first time in Iran, we found that genotype frequencies for TGFβ1 polymorphism (rs1800470) were: TT: 28.3%, TC: 48%, CC: 23.6% respectively. TGFβ1 polymorphism (rs1800470) in Iranian postmenopausal women after adjustment for age, age of menopause weight, physical activity, calorie intake were not associated with demography, body composition and bone bharacteristics ($p>0.05$).

Conclusion: It seems that TGF-β1 variants (rs: 1800470) in postmenopausal Iranian women did not have direct association with bone mineral density and body composition.

Keywords TGFβ1, Osteoporosis, Body composition, Postmenopausal women

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-08]