ارتباط پلی‌مورفیسم Trp64Arg ژن β_3-Adrenoreceptor، نمایه توده بدنی و غلظت سرمی لپتین در مطالعه قند و لیپید تهران

پریسا اشراقی I

دکتر مهدی هدایتی II

مریم‌السادات دانشپور I

دکتر پروین میرمیران III

***دکتر فریدون عزیزی** IV

چکیده

زمینه و هدف: موتاسیون و پلی‌مورفیسم‌های ژن ADRB3(β_3-Adrenoreceptor)، در ارتباط با چاقی مطرح می‌باشند. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Trp64Arg با نمایه توده بدنی و میزان لپتین در جمعیت قند و لیپید تهران بود.

روش بررسی: مطالعه از نوع Cross-sectional می‌باشد. افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران در ٤ گروه براساس نمایه توده بدنی(Body mass index=BMI) قرار گرفتند(BMI≥٣٠، ٣٠>BMI≥٢٥، ٢٥>BMI≥٢٠ و BMI<٢٠) و از میان آنها در مجموع ٤٠١ نفر با میانگین سنی ١٤±٤٤ سال(١٩٧ مرد ١٤±٤٦ ساله و ٢٠٤ زن ١٣±٤٢ ساله) به طور تصادفی انتخاب شدند. هر گروه به ترتیب شامل ٩٧، ٩٨، ١٠٤ و ١٠٢ نفر بود. میزان لپتین با استفاده از روش EIA(Enzyme immuno assay) و میزان قند خون ناشتا، HDL-C(High density lipoprotein)، تری‌گلیسرید و کلسترول نیز به روش رنگ‌سنجی آنزیمی اندازه‌گیری شد. فاکتورهای موثر در چاقی شامل نمایه توده بدنی و فشارخون مشخص گردیدند. یک قطعه ٢١٠ جفت‌بازی از ژن مورد نظر با استفاده از تکنیک PCR(Polymerase chain reaction)، تکثیر و ژنوتیپ مورد نظر با استفاده از تکنیک RFLP(Restricted fragment length polymorphism)(با آنزیم MvaI) تعیین گردید. از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون‌های چندگانه توکی برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی چهار گروه BMI همچنین دو گروه AA/TA(حاملین آرژنین) و TT(غیر حاملین آرژنین) استفاده گردید. داده‌ها به وسیله نرم‌افزار(SPSS(version 11.5 تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: فراوانی الل A در افراد مورد مطالعه، ٠/٠٨ بود و از تعادل هاردی و وینبرگ تبعیت می‌کرد. این الل با افزایش نمایه توده بدنی(TT: ٥±٢٥ کیلوگرم بر مترمربع در مقابل TA/AA: ٦±٢٧ کیلوگرم بر مترمربع، P=٠/٠٤٣) و افزایش سطح لپتین(TT: ٢١±٢٣ کیلوگرم بر مترمربع در مقابل TA/AA: ٢٥±٣٠ کیلوگرم بر مترمربع، P=٠/٠٠٩) ارتباط معنی‌داری نشان داد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها ارتباط پلی‌مورفیسم Trp64Arg ژن β_3-Adrenoreceptor را با افزایش نمایه توده بدنی و سطح لپتین در افراد مورد مطالعه نشان داد.

کلیدواژه‌ها: ١ – چاقی ٢ – نمایه توده بدنی ٣ – لپتین ٤ – پلی‌مورفیسم ٥ – β_3-Adrenoreceptor

تاریخ دریافت: ٨٥/٧/٢٤، تاریخ پذیرش: ٨٥/١٢/٥

I) کارشناس ارشد بیولوژی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان طالقانی، اوین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

II) استادیار و PhD بیوشیمی، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان طالقانی، اوین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

III) استادیار و PhD تغذیه، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان طالقانی، اوین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

IV) استاد و فوق‌تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان طالقانی، اوین، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

در جوامع مدرن، چاقی یکی از مشکلات مهم سلامتی افراد[۱] و یکی از عمده‌ترین مشکلات رایج در اغلب کشورها می‌باشد. متاسفانه مشکل مذکور، علی‌الخصوص در مناطقی که اخیراً تغییرات روش زندگی به شیوه جوامع صنعتی ایجاد شده است، به سمت همه‌گیری پیش می‌رود.[۲] چاقی در انسان تحت تاثیر مجموعه پیچیده‌ای از فاکتورهای متفاوت با قابلیت انتقال ارثی می‌باشد.[۳] فاکتورهای محیطی و ژنتیکی، هر دو بر این مشکل تاثیر گذار بوده و سلامتی انسان را تحت تاثیر قرار می‌دهند.[۴و ۵] چاقی به عنوان تجمع بافت چربی منتج از عدم تعادل دریافت انرژی و مصرف آن تعریف می‌شود.[۶] پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی متفاوتی در ارتباط با فنوتیپ‌های چاقی وجود دارند.[۷] در مورد نقش کلیدی ژن‌ها و اثر متقابل پلی‌مورفیسم‌ها در پیشرفت چاقی در انسان، اطلاعات کمی در اختیار می‌باشد.[۸]

گیرنده‌های آدرنرژیک، پروتئین‌های سطح سلولی هستند که با تمایل زیادی، با آدرنالین و نورآدرنالین پیوند برقرار می‌کنند و منجر به تغییرات داخل سلولی می‌شوند. گیرنده‌های آدرنرژیک، براساس فعالیت‌های سلولی، به دو گروه آلفا و بتا تفکیک می‌شوند.[۹] شواهدی مبنی بر لیپولیز و افزایش مصرف انرژی توسط β_3-Adrenoreceptor وجود دارند.[۱۰] اخیراً ژن ADRB3(β_3-Adrenoreceptor) مورد توجه محققان زیادی قرار گرفته است. ژن ADRB3 در انسان غالباً در بافت چربی بیان می‌شود.[۱۱] این پروتئین شامل ۷ ناحیه عرض غشایی است و به G پروتئین‌ها متصل می‌شود.[۱۲] ترکیبات مشابه بتا ـ آدرنرژیک از طریق فعال کردن آنزیم آدنیلات سیکلاز و افزایش سطح داخل سلولی cAMP، سبب لیپولیز و گرمازایی می‌شوند. بنابراین، ADRB3 نقش تنظیمی در متابولیسم لیپید و گرمازایی دارد.[۴، ۶ و ۱۲] ژن ADRB3 بر روی کروموزوم ۸ انسانی در موقعیت 8p12-p11.2 قرار دارد.[۱۳] در پلی‌مورفیسم Trp64Arg، باز تیمیدین(T) با سیتوزین(C) در نوکلئوتید شماره ۱۹۰ جایگزین می‌شود.[۴] این جابجایی منجر به جانشین شدن آرژنین(A) به جای تریپتوفان(T) در کدون ٦٤ در ساختمان گیرنده ADRB3 می‌گردد.[۱۳و ۱٤] گزارشات متفاوتی مبنی بر وجود ارتباط بین پلی‌مورفیسم Trp64Arg و افزایش میزان اضافه وزن وجود دارد.[۱۳و ۱٤] از طرف دیگر، لپتین یک هورمون مترشحه داخلی با نقشهای متابولیک متفاوت است که ساختمان آن در بین گونه‌های مختلف به شدت حفظ شده است.[۱۵] آزاد شدن لپتین از سلولهای چربی، به میزان توده این بافت و پیامهای ارسالی از مغز بستگی دارد.[۱۵و ۱٦]

با توجه به نقش لپتین در چاقی، وابستگی میزان آن با نمایه توده بدنی و دخالت پلی‌مورفیسم ژن ADRB3، در این مطالعه، ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن ADRB3، نمایه توده بدنی و سطح لپتین در جمعیت قند و لیپید تهران مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

جامعه مورد بررسی از میان شرکت کنندگان طرح مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شد. مطالعه قند و لیپید تهران بررسی آینده‌نگری است که جهت بررسی عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام شد.[۱۷-۱۹]

ابتدا کل افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران براساس نمایه توده بدنی(حاصل تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر) به ٤ گروه تقسیم شدند. در تقسیم‌بندی مذکور، افراد با BMI کمتر از ۲۰ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان افراد کم وزن، بین ۲۰ تا ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان افراد با وزن طبیعی، بین ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان شاخص افراد دارای اضافه وزن و بیش‌تر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان افراد چاق در نظر گرفته شدند. در جمعیت مذکور، سن بالای ۱۸ سال، تری‌گلیسیرید کمتر از ٤۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، عدم مصرف دارو و فقدان بیماری قلبی ـ عروقی و فشار خون، معیارهای ورود به مطالعه بودند. براساس معیارهای مذکور، به طور تصادفی تعداد ٤۰۱ نفر با میانگین سنی ١٤±٤٤ سال شامل ۱۹۷ مرد(١٤±٤٦ ساله) و ۲۰٤ زن(۱۳±٤۲ ساله)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

انتخاب شدند. تعداد افراد انتخاب شده در هر گروه به ترتیب ۹۷، ۹۸، ۱۰۴و ۱۰۲ نفر بود. اطلاعات مربوط به سن، جنس، مصرف سیگار، سطح فعالیت بدنی، بیماری قلبی ـ عروقی و وضعیت افراد مونث از نظر بارداری و یا یائسگی به صورت پرسشنامه‌ای، ثبت شد. داده‌های مربوط به قد، وزن و فشار خون اندازه‌گیری گردیدند. از کلیه افراد مراجعه کننده به واحد تحقیقات قند و لیپید واقع در شرق تهران، دو نمونه خون محیطی، یکی لخته و دیگری حاوی ضدانعقاد EDTA (Ethylene diaminetetra-acetic acid) گرفته شد.

به کمک کیتهای تجاری شرکت پارس آزمون(تهران، ایران)، میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید سرم و قند خون ناشتا به روش رنگ‌سنجی آنزیمی و میزان HDL-C، به روش رسوبی فسفوتنگستات سدیم اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی لپتین تمام نمونه‌ها نیز با استفاده از کیت الایزای کمپانی کانادایی (diagnostics biochemical Canada Inc.) اندازه‌گیری شد.

استخراج DNA مطابق گزارش قبلی انجام گرفت.[۲۰] نمونه‌های DNA حاصل در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از بررسی کمی و کیفی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر و الکتروفورز، تکثیر قطعه ۲۱۰ جفت بازی از ژن ADRB3 با استفاده از تکنیک PCR انجام گردید. هر مخلوط PCR به حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل dNTPs(di Nucleotid Tri Phosphate)mix(0.2mM)، MgCl2(1.5mM)، Taq DNA Polymerase 10X PCR buffer (IU) و جفت پرایمرهای رفت و برگشت

5'CGCCCAATACCGCCAACAC-3

و

5'-CCACCAG GAGTCCCATCACC-3'

(تهیه شده از شرکت آرمین شگرف) بود. به هر لوله میزان ۵۰ نانوگرم از DNA استخراج شده اضافه گردید و پس از افزودن روغن معدنی استریل به نمونه‌ها، این لوله‌ها سانتریفوژ شدند و سپس به دستگاه ترموسایکلر (ساخت کارخانه Hybaid انگلستان) منتقل گردیدند. شرایط ترموسایکلر پس از بهینه‌سازی شامل موارد ذیل بود:

۱) مرحله واسرشت(Denaturation) ابتدایی: ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد(یک سیکل)

۲) مرحله Denaturation: ۳۰ ثانیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد

۳) مرحله اتصال(Annealing): ۴۵ ثانیه در دمای ۶۴ درجه سانتی‌گراد

۴) مرحله طویل‌سازی(Extention): ۴۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد(مراحل ۲ تا ۴، ۳۰ سیکل تکرار شد)

۵) مرحله Extention نهایی: ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد(یک سیکل).

کنترل صحت تکثیر PCR با استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی بررسی گردید. صحت تکثیر قطعه مورد نظر بر روی ژل آگارز ۲٪ بررسی گردید و نمونه‌های تکثیر شده جهت بریده شدن با آنزیم محدودالاثر آماده گردیدند.[۲۰] صحت تکثیر قطعه مورد نظر بر روی ژل آگارز ۲٪ بررسی گردید. میزان ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR تحت اثر هضم آنزیم MvaI(شرکت Roche، آلمان) انکوبه شدند. نتیجه الکتروفورز محصولات RFLP (Restricted fragment length polymorphism)، (ژل آگارز ۴٪، رنگ‌آمیزی با اتیدیوم برماید)، توسط دستگاه Transluminator مشاهده گردید.[۲۰]

داده‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. متغیرهای کمی با میانگین±انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شدند. از آزمون ANOVA دو دامنه به دنبال post-hoc با آزمون‌های چندگانه توکی برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی چهار گروه BMI، همچنین دو گروه AA/TA(حاملین آرژنین) و TT(غیرحاملین آرژنین) استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ۴۰۱ نفر(۱۹۷ نفر مرد و ۲۰۴ نفر زن) از افراد مورد مطالعه از مطالعه قند و لیپید تهران، متوسط متغیرهای بالینی و تن‌سنجی شامل سن، فشار خون، نمایه توده بدنی، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن و همچنین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

متوسط میزان سرمی قند خون ناشتا، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و HDL-C اندازه‌گیری شد.

در جدول شماره ۱، متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی افراد مورد مطالعه در چهار گروه BMI آمده است. افراد مورد مطالعه در این چهار گروه، از نظر سن تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. در این ٤ گروه، کلسترول تام(BMI<۲۰: ۱٦٦±۳۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقابل BMI≥۳۰: ۱۹۷±٤ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، P<۰/۰۵)، تری‌گلیسرید(BMI<۲۰: ۹۷±۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقابل BMI≥۳۰: ۱٦۷±۷۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، P<۰/۰۵) و همچنین لپتین(BMI<۲۰: ۹±۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقابل BMI≥۳۰: ۲۰±٤۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، P<۰/۰۵) با افزایش نمایه توده بدنی، افزایش چشمگیری نشان دادند. فشار خون سیستولیک (BMI<۲۰: ۱۰۷±۱۵ میلیمتر جیوه در مقابل BMI≥۳۰: ۱۱۷±۱۳ میلیمتر جیوه، P<۰/۰۵) و دیاستولیک(BMI<۲۰: ٦۹±۸ میلیمتر جیوه در مقابل BMI≥۳۰: ۷٦±۷ میلیمتر جیوه، P<۰/۰۵) نیز تفاوت معنی‌داری نشان دادند. تعداد حاملین آرژنین[BMI<۲۰: ۸ نفر (۱۳/۱٪) در مقابل BMI≥۳۰: ۲۱ نفر(۳٤/٤٪)] نیز با افزایش BMI، افزایش نشان داد. متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی از جمله فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، قندخون ناشتا و تری‌گلیسرید نیز با افزایش نمایه توده بدنی، افزایش نشان دادند.

در جدول شماره ۲، متغیرهای تن‌سنجی، بالینی و بیوشیمیایی در دو گروه حاملین آرژنین و غیرحاملین آرژنین ارایه شد. در کل ۳٤۰ نفر ژنوتیپ TT و ٦۱ نفر ژنوتیپ AA/TA داشتند. فراوانی آلل آرژنین، ۰/۰۸ و فراوانی آلل Trp، ۰/۹۲ در جمعیت مورد مطالعه بدست آمد. فراوانی‌های حاصله، از تعادل هاردی ـ وینبرگ تبعیت می‌نمودند. در گروه حاملین آرژنین، متوسط نمایه توده بدنی، ۲۷ کیلوگرم بر مترمربع(p=۰/۰٤۳) و متوسط غلظت لپتین، ۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (p=۰/۰۰۹) بود که بیش‌تر از متوسط این متغیرها در گروه غیرحاملین آرژنین بود. همچنین دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن، قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید (P<۰/۰۵) در این دو گروه اختلاف معنی‌دار نشان دادند.

جدول شماره ۱- متغیرهای بالینی، بیوشیمیایی و فراوانی پلی‌مورفیسم ژن β_3-Adrenoreceptor در افراد مورد مطالعه براساس گروه‌های BMI

متغیر	(n=۹۷)BMI<۲۰	(n=۹۸)۲۰≤BMI<۲۵	(n=۱۰٤)۲۵≤BMI<۳۰	(n=۱۰۲)۳۰≤BMI
سن(سال)	٤۲ ± ۱۸	٤٤ ± ۱۳	٤٤ ± ۱۲	٤٤ ± ۱۲
فشارخون سیستولیک(میلیمتر جیوه)	۱۰۷ ± ۱۵*	۱۰۹ ± ۱۲$^{+}$	۱۱٦ ± ۱۲	۱۱۷ ± ۱۳
فشارخون دیاستولیک(میلیمتر جیوه)	٦۹ ± ۸*	۷۱ ± ۹$^{+}$	۷۵ ± ۷	۷٦ ± ۷
قندناشتا(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸٦ ± ۱۳*	۸۹ ± ۱۸	۹٦ ± ۲٦	۹٦ ± ۲۸
کلسترول تام(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۱٦٦ ± ۳۹‡	۱۸۳ ± ۳۷$^{+}$	۲۰۵ ± ۳۸	۱۹۷ ± ٤۰
تری‌گلیسرید(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹۷ ± ۵۵‡	۱۲۹ ± ٦٤$^{+}$	۱٦۳ ± ۷٤	۱٦۷ ± ۷۱
HDL-C(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٤۳ ± ۱۰§	۳۹ ± ۱۰	۳۹ ± ۱۱	۳۹ ± ۱۱
لپتین(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۹ ± ۱۰‡	۱۸ ± ۲۰$^{+}$	۲٦ ± ۱۹	٤۱ ± ۲۰
ژنوتیپ β_3-Adrenoreceptor:				
¶(٪)AA/TA	۸(۱۳/۱)	۱۷(۲۷/۹)	۱۵(۲٤/٦)	۲۱(۳٤/٤)
¶(٪)TT	۸۹(۲٦/۲)	۸۱(۲۳/۸)	۸۹(۲٦/۲)	۸۱(۲۳/۸)

یافته‌ها در چهار گروه BMI به وسیله آزمون ANOVA مقایسه شدند و تفاوت معنی‌داری داشتند(P<۰/۰۵) و سپس با آزمون توکی دو به دو مقایسه گردیدند.

*(p<۰/۰۵) مقایسه با گروه‌های ۲۵≤BMI<۳۰، ۳۰≤BMI، +(p<۰/۰۵) مقایسه با گروه‌های ۲۵≤BMI<۳۰، ۳۰≤BMI، ‡(p<۰/۰۵) مقایسه با گروه‌های ۲۰≤BMI<۲۵، ۲۵≤BMI<۳۰، ۳۰≤BMI، §(p<۰/۰۵) مقایسه با گروه ۲۰≤BMI<۲۵، ۳۰≤BMI، ¶ اعداد، نشانگر تعداد و اعداد داخل پرانتز، نشانگر درصد می‌باشند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

جدول شماره ۲- متغیرهای بالینی، تن‌سنجی و بیوشیمیایی در دو گروه حاملین آرژنین و غیرحاملین آرژنین در افراد مورد مطالعه

متغیر(تعداد)	حاملین آرژنین(n=٦١)	غیرحاملین آرژنین(n=٣٤٠)	P value
سن(سال)	٤٥ ± ١٢	٤٣ ± ١٤	٠/٢٧٧
فشارخون سیستولیک(میلیمتر جیوه)	١١٤ ± ١٣	١١٢ ± ١٤	٠/٢٣٢
فشارخون دیاستولیک(میلیمتر جیوه)	٧٣ ± ٨	٧٣ ± ٨	٠/٩٣٣
دور کمر(سانتی‌متر)	٩١ ± ١٣	٨٧ ± ١٣	٠/٠٢١
دور باسن(سانتی‌متر)	١٠٠ ± ١١	٩٩ ± ١٠	٠/٢١٦
نسبت دور کمر به دور باسن	٠/٩٠ ± ٠/١	٠/٨ ± ٠/١	٠/٠٢١
نمایه توده بدنی(کیلوگرم بر مترمربع)	٢٧ ± ٦	٢٥ ± ٥	٠/٠٤٣
قندناشتا(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	١٠٠ ± ٣٩	٩٠ ± ١٨	٠/٠٠٣
کلسترول تام(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٢٠٠ ± ٤٤	١٨٦ ± ٤٠	٠/٠١٦
تری‌گلیسیرید(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	١٦٠ ± ٨٢	١٣٧ ± ٧٠	٠/٠٢١
HCL-C(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٤٠ ± ١١	٤٠ ± ١٠	٠/٦٩٦
لپتین(میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	٣٠ ± ٢٥	٢٣ ± ٢١	٠/٠٠٩

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم Trp64Arg با نمایه توده بدنی و میزان لپتین در جمعیت قند و لیپید تهران بود. یافته‌ها، ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور را با افزایش نمایه توده بدنی و سطح لپتین در افراد مورد مطالعه نشان دادند.

گیرنده‌های β-Adrenergic، گرمازایی، متابولیسم پایه و تعادل انرژی را در بافت چربی انسان تنظیم می‌کنند، بنابراین تغییرات نسبی وزن بدن افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهند.[۲۱و ۲۲] مطالعات اخیر حاکی از نقص عملکرد گیرنده آدرنرژیکی در اثر موتاسیون Trp64Arg در سلولهای بافت چربی انسان می‌باشند[۲۳] که میزان متابولیسم پایه را کاهش می‌دهند.[۲۴] ارتباط کاهش گرمازایی با موتاسیون Trp64Arg و ایجاد نقص در فعالیت گیرنده مذکور، در جمعیت‌های مختلف گزارش شده است.[۲] یک مطالعه متاآنالیز در خصوص ارتباط بین پلی‌مورفیسم ADRB3 و نمایه توده بدنی بر روی ۳۱ نفر، حاکی از وجود توده بدنی بالاتر، در افراد دارای پلی‌مورفیسم مذکور بود.[۲۵] گزارش Clement و همکاران نشان داد، پلی‌مورفیسم Trp64Arg با بالا رفتن ظرفیت افزایش وزن مرتبط است.[۱۴] مطالعه Yoshida و همکاران نیز موید کاهش وزن کمتر حاملین چاق آلل Arg بعد از رژیم پرانرژی با ورزش، در مقایسه با حاملین Trp بود.[۲۶] طبق گزارش Ramis و همکاران، احتمالاً پلی‌مورفیسم Trp64Arg ژن ADRB3، در مکانیسم رهاسازی لپتین از بافت چربی درگیر است[۲۷]؛ از طرف دیگر، گزارشاتی مبنی بر عدم وجود این ارتباط وجود دارد، به عنوان مثال Kurokawa و همکاران نشان دادند پلی‌مورفیسم مذکور اثر زیادی بر روی تجمع چربی در دانش‌آموزان دبیرستانی ژاپنی ندارد.[۲۸] این عدم هماهنگی نتایج، می‌تواند به واسطه تغییرات نمونه‌گیری تصادفی، حجم نمونه کم، سن و یا درجه چاقی افراد باشد.

طی گزارش قبلی، این پلی‌مورفیسم با افزایش نمایه توده بدنی در جمعیت قند و لیپید تهران ارتباط نشان داده است[۲۰]، در ارتباط مذکور، تاثیر وجود و عدم وجود آرژنین در ٤ گروه نمایه توده بدنی(BMI<۲۰، ۲۰≤BMI<۲۵، ۲۵≤BMI<۳۰ و BMI≥۳۰) و غلظت سرمی لپتین، مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت. فراوانی آللی این پلی‌مورفیسم(Arg64) در جمعیت قند و لیپید تهران، ۰/۰۸ تعیین شد. این فراوانی، کمتر از فراوانی‌های مشاهده شده در جمعیت‌های Pima India(۰/۳۱)، امریکایی‌های مکزیکی(۰/۱۳) و سیاه‌پوستان امریکایی(۰/۱۲) و مشابه سفیدپوستان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

امریکایی(۰/۰۸) بود.[٤] فراوانی آللی این پلی‌مورفیسم، از تعادل هاردی ـ وینبرگ تبعیت نمود. نتایج، حاکی از وجود ارتباط معنی‌داری میان افزایش نمایه توده بدنی و سطح لپتین با حضور آرژنین بود، به عبارتی با افزایش نمایه توده بدنی و غلظت سرمی لپتین، تعداد افراد حامل آرژنین افزایش می‌یافت(جدول شماره ۱). متوسط نمایه توده بدنی حاملین آرژنین(٦±۲۷)، از متوسط نمایه توده بدنی غیرحاملین آرژنین(٥±۲٥) بیش‌تر بود. همچنین متوسط غلظت لپتین حاملین آرژنین(۲٥±۳۰)، از متوسط میزان لپتین غیرحاملین آرژنین(۲۱±۲۳) به طور چشمگیری بیش‌تر بدست آمد(جدول شماره ۲). وجود این آلل با افزایش فاکتورهای دیگر شامل فشار خون سیستولیک، قندناشتا، تری‌گلیسیرید و کلسترول تام ارتباط داشت، اما با توجه به اینکه چاقی، یک مجموعه پیچیده از فاکتورهای متفاوت با قابلیت انتقال ارثی می‌باشد و ژنهای متعددی در آن دخیل هستند، صرفاً بررسی پلی‌مورفیسم یک ژن و ارتباط آن با چاقی کافی به نظر نمی‌رسد؛ لذا بررسی سایر ژنهای دخیل در چاقی در تحقیقات بعدی ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان پلی‌مورفیسم Trp64Arg ژن β_3-Adrenoreceptor، افزایش نمایه توده بدنی و افزایش غلظت سرمی لپتین حاملین آرژنین در افراد مورد مطالعه نشان داد. لذا با توجه به دخیل بودن عوامل ژنتیکی متعدد در چاقی، نیاز به بررسی سایر ژنهای موثر در چاقی در کنار این پلی‌مورفیسم در افراد ایرانی احساس می‌شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی در قالب طرح تحقیقاتی(شماره ثبت: ١٦٤) انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسؤولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

فهرست منابع

1- Zipursky A. The genetics of childhood disease and development: A series of review articles. Pediatr Res 2003; 53(5): 721-5.

2- Arner P. Obesity-a genetic disease of adipose tissue? Br J of Nut 2000; 83(Suppl 1): S9-S16.

3- Andrea MS, Ken RW, Boyko EJ, Whitecross KF, Geoff N, Kotowica M, et al. Genetic variation and obesity in Australian women: A prospective study. Obes Res 2001; 9: 733-40.

4- Koichi M, Shinya S, Haruhito K, Izumi T, Mitsuru M, Kiyoaki W, et al. Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the β_3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men. J Epidemiol 2005; 15(6): 203-9.

5- Kopelman PG. Obesity az a medical problem. Nature 2000; 404: 635-43.

6- Naoyuki K, Kunihiko N, Satomi K, Zhong-Min L, Hiroshi S. Relationship between the β_3-Adrenoreceptor gene variant and body fat in Japanese children. Tohoku J Exp Med 2003; 201: 271-6.

7- Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SI, Rankinen T, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. Obes Res 2004; 12: 369-439.

8- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the β-adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. Obes Res 2005; 13(3): 519-26.

9- Mesh Browser[database on the internet]. Bethesda(MD): National Library of Medicine(US); Adrenoceptors. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/Mbrowser.html.Accessed Jan 12, 2005.

10- Dionne IJ, Turner AN, Tchernof A, Pollin TI, Avrithi D, Gray D, et al. Identification of an interactive effect of β_3- and α_{2b}-adrenoreceptor gene polymorphisms on fat mass in Caucasian women. Diabetes 2001; 50: 91-5.

11- Hao K, Peng S, Xing H, Yu Y, Hang A, Hong X, et al. β_3 adrenergic receptor polymorphism and obesity-related phenotypes in hypertensive patients. Obes Res 2004; 12(1): 125-9.

12- Emorine LJ, Marullo S, Briend-Sutren MM, Patey G, Tate K, Delavier-Klutchko C, et al. Molecular characterization of the human beta 3-adrenergic receptor. Science 1989; 245: 1118-21.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

13- Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. N Engl J Med 1995; 333: 343-7.

14- Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. N Engl J Med 1995; 333: 352-4.

15- Loss RJF, Rankinen T, Chagnon Y, Tremblay A, Pe russe L, Bouchard C. Polymorphisms in the leptin and leptin receptor genes in relation to resting metabolic rate and respiratory quotient in the Que'bec Family Study. Int J Obes 2006; 30: 183-90.

16- Auwerx J, Staels B, Leptin. The Lancet 1998; 351: 737-42.

17- Azizi F, Rahmani M, Majid M. Tehran Lipid and Glucose Study(TLGS): Rationale and Design. CVD Prevention 2000; 3: 50-3.

18- Azizi F, Rahmani M, Ghanbarian A, Emami H, Salehi P, Mirmiran P, et al. A serum lipid level in an Iranian adult's population: Tehran Lipid and Glucose Study. Eur J Epidemiol 2003; 18(4): 311-19.

19- Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Res Clin Pract 2003; 61(1): 29-37.

20- Eshraghi P, Hedayati M, Daneshpour MS, Mirmiran P, Azizi F. Association between β_3-Adrenoreceptor gene polymorphism and obesity: Tehran lipid and glucose study. Iranian J Endo Metab 2005; 7(S): 393-8.

21- Arner P, Hoffstedt J. Adrenoreceptor genes in human obesity. J Int Med 1999; 245: 667-72.

22- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the β-Adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. Obes Res 2005; 13(3): 519-26.

23- Hoffstedt J, Poirier O, Thorne A, Lonnqvist F, Herrmann SM, Cambien F, et al. Polymorphism of the human beta$_3$-adrenoreceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function. Diabetes 1999; 48: 203-5.

24- Sipilainen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M. Polymorphism of the beta$_3$-adrenergic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns. Diabetes 1997; 46: 77-80.

25- Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of beta 3-adrenergic receptor gene with body mass index. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2441-4.

26- Yoshida T, Sakane N, Unekawa T, Sakia M, Takahashi T, Kondo M, et al. Mutation of beta 3-adrenergic receptor gene and response to treatment of obesity. Lancet 1995; 346: 1433-44.

27- Ramis JM, Gonzalez-Sanchez JL, Proenza AM, Martinez-Laeead MT, Fernandez-Perez C, Palou A, et al. The Arg64 allele of the beta$_3$-adrenoreceptor gene but not the -3826G allele of the uncoupling protein 1 gene is associated with increased leptin levels in the Spanish population. Metabolism 2004; 53(11): 1411-16.

28- Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, Liu ZM, Satoh H. Relationship between the β_3-adrenoreceptor gene variant and body fat in Japanese children. Tohoku J Exp Med 2003; 201: 271-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Association of Trp64Arg Polymorphism of the β3-Adrenoreceptor Gene, Body Mass Index and Serum Leptin Level in Tehran Lipid and Glucose Study

P. Eshraghi, MSc [I] **M. Hedayati, PhD** [II] **M. Daneshpour, MSc** [I]
P. Mirmiran, PhD [III] ***F. Azizi, MD** [IV]

Abstract

Background & Aim: There are many articles on the association between β_3-adrenoreceptor gene polymorphisms and obesity. The aim of this study was to investigate the association between β_3-adrenoreceptor gene polymorphism and serum concentration of Leptin with body mass index(BMI).

Materials and Methods: The study was cross-sectional. Participants of Tehran Lipid and Glucose Study were divided on the basis of BMI in four groups: BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30. Totally 401 subjects(mean age 44±14 years)[197 men(46±14 years), 204 women(42±13 years)] were selected randomly; each group including 97, 98, 104 and 102 subjects, respectively. Leptin level was determined by Enzyme immuno assay(EIA) method and FBS, HDL-C, Triglyceride and Total Cholesterol levels were determined by Enzyme colorimetric method. Factors including Body mass index and blood pressure were measured too. A 210 bp fragment of mentioned gene was amplified using PCR and subject's genotyping in Tehran Lipid and Glucose Study population was determined by RFLP(MvaI, restriction enzyme) method. Data were analyzed using the T-test. We used one-way ANOVA test followed by post hoc multiple comparison(Tukey) between four BMI groups and also between two groups, of AA/TA(arg Carrier) and TT(Arg non Carrier). All data were analyzed using SPSS 11.5.

Results: The A(Arg) allele frequency was 0.08 among the population and satisfied Hardy-Weinberg equilibrium. Presence of A(Arg) allele was significantly associated with increase of the BMI(AA/TA, 27±6kg/m^2; TT, 25±5 kg/m^2; P=0.043) and increase serum Leptin level(AA/TA, 30±25mg/dl; TT, 23±21 mg/dl; P=0.009).

Conclusion: These data showed the association between Trp64Arg polymorphism of β_3-adrenoreceptor gene with increasing BMI and Leptin level.

Key Words: **1) Obesity** **2) Body Mass Index** **3) Leptin** **4) Polymorphism** **5) β_3-adrenoreceptor**

***I*)** *MSc in Molecular and Cellular Biology, Obesity Research Center, Research Institue for Endocrine sciences, Evin st., Taleghani Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*
***II*)** *PhD in Biochemistry, Assistant Professor of Biochemistry, Obesity Research Center, Research Institue for Endocrine sciences, Evin st., Taleghani Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*
***III*)** *PhD in Nutrition, Assistant Professor of Nutrition, Obesity Research Center, Research Institue for Endocrine sciences, Evin st., Taleghani Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*
***IV*)** *Professor of Endocrinology, Obesity Research Center, Research Institue for Endocrine sciences, Evin st., Taleghani Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]