مجله دیابت و لیپید ایران. پاییز ۱۳۸۵؛ دوره ۶ (شماره ۱): ۱۶-۹

# بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن PPARγ2 با چاقی درجمعیت ایرانی

حسن میرزایی[۱]، تقی گل محمدی*[۱]، سید محمد اکرمی[۲]، محمود دوستی[۱]، منوچهر نخجوانی[۳]، رامین حشمت[۲]، پروین امیری[۲]

## چکیده

**مقدمه** : Peroxisome Proliferators Activated Receptor –γ2 (PPAR-γ2) عضوی از خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد که تمایز آدیپوسیت‌ها، متابولیسم لیپید و حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کند. هدف مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR-γ2 در افراد ایرانی مبتلا به چاقی می باشد.

**روش‌ها**: تعداد ۷۸ نفر داوطلب مبتلا به چاقی با BMI> ۳۰kg/m$^2$ و FBS<۱۲۶mg/dl به همراه ۷۸ فرد سالم با ۳۰ kg/m$^2$ >BMI و FBS<۱۲۶mg/dl که مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ نبودند، طی یک مطالعه مورد شاهدی انتخاب شدند و از نمونه‌های خون کامل آن‌ها، استخراج DNA صورت گرفت. ژن PPAR-γ2 با روش PCR تکثیر و سپس چند شکلی مربوطه با روش RFLP (Restriction fragment lengths polymorphism) بررسی گردید. نسبت شانس با آزمون‌های یک و چند متغیره جهت بررسی ارتباط چند شکلی ژن PPAR-γ2 با چاقی محاسبه شد.

**یافته‌ها:** فراوانی آلل G در گروه کنترل ۸/۹ و فراوانی آلل G در گروه چاق ۱۶/۷ و فراوانی آلل C درگروه کنترل ۹۱/۱ و در گروه چاق ۸۳/۳ بود. در گروه چاق بین میزان قند خون ناشتا و BMI با ژنوتیپ ها ارتباط معنی داری وجود داشت. افراد ناقل آلل G، قند خون ناشتای کمتر و BMI بالاتری داشتند. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های PPAR-γ2 در گروه چاق با گروه کنترل با استفاده از آزمون $X^2$ انجام گردید و مشاهده گردید که بین چاقی با پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR–γ2 ارتباط معنی‌داری وجود داشت (۰۲۵/۰ =P و ۵/ ۰۱=$X^2$).

**نتیجه‌گیری**: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR–γ2 با چاقی رابطه دارد و داشتن آلل G ( آلانین ) با افزایش BMI و کاهش قند خون ناشتا مرتبط است.

**واژگان کلیدی**: پلی مورفیسم PPAR–γ2، PCR-RFLP، چاقی

۱- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز ومتابولیسم ، دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران

۳- بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران

***نشانی***: تهران ، خیابان قدس ، دانشگاه علوم پزشکی تهران ، دانشکده پزشکی ، گروه بیوشیمی بالینی، تلفن و نمابر : ۸۸۹۵۳۰۰۴ ، همراه: ۰۹۱۲۲۹۷۴۸۹۰؛ پست الکترونیک : golmoham@sina.tums.ac.ir

**تاریخ دریافت: ۸۵/۲/۱۰**

**تاریخ پذیرش: ۸۵/۹/۱۵**

Archive of SID

www.SID.ir

## مقدمه

دیابت، چاقی و آترواسکلروز از علل اصلی بیماری‌های قلب و عروق و مرگ و میر ناشی از آنها هستند. عوامل مختلفی در ایجاد این عوارض دخیلند که یکی از آنها PPARs[1] می باشد. مطالعات نشان می‌دهند که PPARs نقش مهمی در این فرایندهای پاتولوژیک ایفا می‌نمایند [۲،۱]. PPARs عضوی از خانواده بزرگ گیرنده های هسته‌ای می‌باشند و بیان ژن را در پاسخ به لیگاند مناسب تنظیم می‌کنند . PPARs به سه ایزوتیپ آلفا ، بتا و گاما طبقه بندی می شوند .PPARs به وسیله اتصال به گیرنده هسته ای دیگر به نام ۹- سیس رتینوئیک اسید RXR[2] عمل می‌نمایند. این کمپلکس هترودیمر با اتصال به عناصر پاسخ به DNA، PPRE[3] در پروموتر ژن های هدف رونویسی از ژن های مذکور را تنظیم می نمایند [۳،۱]. PPAR-γ یک عامل رونویسی فعال شده به وسیله لیگاند می‌باشد و در سه ایزوفرم γ1- γ2 – γ3 بیان می‌شود و همه این ایزوفرم ها از یک ژن به وسیله اسپلایزینگ ساخته می‌شوند [۳ ]. PPAR-γ2 اکثرا در بافت چربی بیان می‌شود در حالی‌که ایزوفرم γ1 در بافت های گوناگون بیان می‌شود. PPAR-γ2 نقش مهمی در تمایز آدیپوسیت‌ها ایفا می‌نماید و هم چنین بیان آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم لیپید شامل لیپو پروتیین لیپاز و پروتیین‌های انتقال دهنده اسید چرب و لیپاز حساس به هورمون و حساسیت به انسولین را تنظیم می‌کند [۴].

موتاسیون گوانین به جای سیتوزین در کدون ۱۲ اگزون B ژن PPAR-γ2 منجر به جایگزینی آلانین به جای پرولین و ایجاد پلی‌مورفیسم Pro12Ala می‌گردد [۶-۴] . در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR-γ2 با چاقی بررسی گردید .

## روش‌ها

افراد مورد نظر از شرکت کنندگان در طرح مونیکا (Monica ) و زیر نظر متخصصین غدد انتخاب شدند. مطالعه به صورت مورد- شاهدی انجام گردید. گروه شاهد افراد سالمی بودند که چاق نبوده و دیابت نوع ۲ نیز نداشتند ( $BMI<۳۰kg/m^2$ ، FBS<۱۲۶mg/dl ). گروه مورد افرادی با $BMI>۳۰ kg/m^2$ و FBS<mg/dl۱۲۶ بودند و از تمامی شرکت کنندگان پس از توضیحات لازم در خصوص مطالعه، رضایت نامه کتبی اخذ گردید. با اندازه‌گیری قد و وزن، BMI افراد محاسبه گردید. از افراد مورد مطالعه دو نمونه خون محیطی سرم و حاوی ضد انعقاد EDTA گرفته شد و میزان کلسترول تام، HDL-C، تری‌گلیسرید و قند خون ناشتا به وسیله دستگاه اتوآنالیزر هیتاچی اندازه‌گیری گردید.

### استخراج DNA ژنومی

ابتدا گلبول‌های قرمز نمونه ها تحت اثر Lysis Buffer (2M Tris – Hcl PH=7.5, 1M Mgcl2 ) لیز و از محیط حذف گردید و سپس DNA گلبول‌های سفید توسط روش نمک اشباع 5M Nacl استخراج و پس از بررسی کمی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر، در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

### PCR

هر محلول PCR حاوی ۲۰ µl شامل 10 x PCR Buffer Tag polymerase , dNTP 10 mM , Mgcl2 50mM , وجفت پرایمرهای رفت و برگشت: F = 5'- GCCAATTCAAGCCCAGTC -3' و R = 5'- GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGG AATCGCTTTCCG -3' بود. به هر لوله از DNA ژنومی اضافه وسپس به دستگاه ترموسایکلر Eppenderohff منتقل گردید. شرایط PCR شامل مراحل زیر بود:

۱- مرحله دناتوراسیون ابتدایی ۵ min و ۹۵°c ،

۲- مرحله دناتوراسیون ۱ min و ۹۵ °c

۳- مرحله Annealing ۱ min و ۵۶°c

۴- مرحله Extension ۱ min و ۷۲°c مراحل ۲تا ۴ ، ۳۰ سیکل تکرار می شد

۵ – مرحله Final Extension ، ۱۰ min و ۷۲°c

[1] Peroxisome Proliferators Activated Receptors
[2] Retinoic X Receptor
[3] Peroxisome Proliferators Response Element

Archive of SID

www.SID.ir

اندازه محصول PCR ، ۲۷۰ bp بود.صحت PCR روی ژل آگاروز ۲/۵٪ بوسیله باند ۲۷۰ bp استاندارد کنترل می گردید [۴، ۵].

**RFLP**

۳ µl از محصول PCR تحت اثر هضم با ۱۰U آنزیم Bstu1 (Fermentase) در حرارت $37^c$ به مدت یک شب انکوبه گردید . اجزا هضم شده پس از الکتروفورز روی ژل آگاروز ۲/۵٪ و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید زیر نور ماوراء بنفش قابل مشاهده شد. اگر نمونه‌ها در ژل اگاروز فقط حاوی قطعات ۲۷۰ bp باشد، نشانه وجود ژنوتیپ C C و اگر نمونه‌ها حاوی قطعات ۴۳ bp، ۲۲۷ و ۲۷۰ باشد، نشانه وجود ژنوتیپ GC وا گر حاوی ۴۳ bp, ۲۲۷ باشد نشانه وجود ژنوتیپ GG می باشد.

## نحوه تجزیه وتحلیل اطلاعات

داده‌ها پس‌از ورود به بانک اطلاعات رایانه‌ای و طی مراحل مربوط به ویرایش و بازبینی، به وسیله نرم افزارهای آماری SPSS 11.5 ویرایش ۱۱/۵ و STATA 8 مورد تجزیه وتحلیل قرار گرفتند. متغیرهای کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیر های کیفی به صورت درصد بیان شدند. توزیع متغیرهای کمی با توجه به توزیع آن‌ها با استفاده از آزمون پارامتریک t-test و توزیع متغیرهای کیفی با استفاده از آزمون $X^2$ بین گروه‌های مورد و شاهد و نیز بین ژنوتیپ‌های مختلف مقایسه گردید. جهت بررسی ارتباط پلی مورفیسم‌ها و آلل‌های مختلف ژن PPAR-γ2 با وجود چاقی، نسبت شانس (Odds Ratio) و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن به صورت خام در آزمون‌های تک متغیره محاسبه و سپس با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک اثر سایر عوامل مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه P کمتر از ۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

دراین مطالعه، ۷۸ نمونه در هر یک از گروه‌های مورد و شاهد تحت بررسی قرار گرفتند. در گروه مورد (چاق) فراوانی ژنوتیپ CC ۶۷/۹ ٪ ، فراوانی ژنوتیپ GC ۳۰/۸ ٪ ، فراوانی ژنوتیپ GG ۱/۳٪ و فراوانی آلل G نیز

**جدول ۱- مقایسه ارتباط ژنوتیپ‌ها و آلل‌های پلی مورفیسم Pro12Ala بین دو گروه چاق و کنترل**

| ژنوتیپ‌ها | گروه چاق | | گروه کنترل | | نسبت شانس |
|---|---|---|---|---|---|
| | تعداد | درصد | تعداد | درصد | (فاصله اطمینان ۹۵٪) |
| †† CC | ۵۳ | ۶۷/۹ | ۶۵ | ۸۳/۳ | ۱ (گروه مقایسه) |
| * GC | ۲۴ | ۳۰/۸ | ۱۲ | ۱۵/۴ | ۲/۴۵ (۱/۰۶ – ۵/۸۹) |
| ** GG | ۱ | ۱/۳ | ۱ | ۱/۳ | ۱/۲۳ (۰/۰۲ – ۹۷/۷۳) |
| | فراوانی‌های آللی | | | | |
| فراوانی آلل C * †† | ۱۳۰ | ۸۳/۳ | ۱۴۲ | ۹۱/۱ | ۱ (گروه مقایسه) |
| فراوانی آلل G * | ۲۶ | ۱۶/۷ | ۱۴ | ۸/۹ | ۲/۰۳ (۰/۹۷ – ۴/۳۸) |

†† ژنوتیپ CC و آلل C به‌عنوان گروه مقایسه انتخاب و نسبت شانس گروه‌های دیگر نسبت به آن سنجیده شد

* در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵)

** در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)

† n=۷۸، فرد داوطلب

Archive of SID

www.SID.ir

۱۶/۷٪ بود. در گروه شاهد (غیرچاق) فراوانی ژنوتیپ CC ۸۳٪/۳، فراوانی ژنوتیپ GC ۱۵٪/۴ و فراوانی ژنوتیپ GG ۱/۳٪ و هم‌چنین فراوانی آلل G ۸/۹٪ بود. به‌دلیل فراوانی کم ژنوتیپ GG در هر دو گروه این ژنوتیپ به صورت تلفیق با GC مقایسه گردید(جدول۱). توزیع پلی‌مورفیسم‌ها در گروه بیماران چاق و افراد شاهد از نظر آماری با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشتند. (P=۰/۰۲۲) در برآورد خطر ابتلا به چاقی در حضور پلی‌مورفیسم GC نسبت به پلی مورفیسمCC، نسبت شانس خام برابر بود با ۲/۴۵ (OR= ۲/۴۵، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵/۸۹-۱/۰۶). این میزان پس‌از مدل‌سازی رگرسیون لجستیک و کنترل برای متغیرهای سن و جنس نیز همچنان معنی‌دار بود: نسبت شانس تطبیق‌داده شده ۲/۱۳ بود (OR = ۲/۱۳ ، فاصله اطمینان ۹۵٪ : ۴/۹۸- ۱/۰۰).

پس از تکثیر قطعات مورد نظر در اگزون B ژن PPAR-γ2 وبریده شدن این قطعات تحت اثر آنزیم Bstu1، الگوی قطعات حاصل پس از الکتروفورز روی ژل آگاروز ۲/۵٪ به شرح زیر بود: یک قطعه با طول ۲۷۰bp نمایانگر ژنوتیپ C سه قطعه با طول bp ۴۳, ۲۲۷ , ۲۷۰ نمایانگر ژنوتیپ GC و دو قطعه با طول bp ۴۳, ۲۲۷ نمایانگر ژنوتیپ GG می‌باشد. شکل ۱ الگوی باندهای حاصل را روی ژل آگارز نشان می‌دهد.

گروه کنترل و چاق هر کدام شامل ۷۸ نفر بودند. متوسط متغیر های بالینی و تن سنجی شامل کلسترول تام، HDL-C ، تری گلیسرید ، قند خون ناشتا ، نمایه توده بدن (BMI) ، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در هر دو گروه در جداول ۲ و ۳ آمده است . در گروه چاق، بین قند خون ناشتا و BMI و فشار خون دیاستولیک با ژنوتیپ‌ها اختلاف معنی داری وجود داشت، بدین صورت که افراد با ژنوتیپ GC قند خون ناشتای کمتر (P=۰/۰۰۱) و BMI بیشتر (P=۰/۰۳۳) و فشار خون دیاستولیک کمتری(P=۰/۰۴۴) داشتند.

**جدول ۲- مقایسه متغیرهای بالینی وبیوشیمیائی درگروه کنترل به تفکیک ژنوتیپ داده‌ها**

| متغیرها | ژنوتیپ | |
|---|---|---|
| | CC | GC و GG |
| **کلسترول تام (mg/dl) **** | ۱۸۹ ± ۴ | ۱۸۶ ± ۶ |
| **HDL-C (mg/dl) **** | ۵۹± ۲ | ۶۱ ± ۲ |
| **تری گلیسرید (mg/dl) **** | ۱۴۱ ± ۹ | ۱۵۴ ± ۸ |
| **قند خون ناشتا (mg/dl) *** | ۸۹ ± ۹ | ۶۸ ± ۴ |
| **وزن (Kg) **** | ۶۶±۱ | ۷۲±۱ |
| **BMI ($Kg/m^2$) *** | ۲۵ ± ۳ | ۲۷ ± ۲ |
| **فشار خون سیستولیک (mm Hg) **** | ۱۲۱ ±۲ | ۱۲۰ ±۲ |
| **فشار خون دیاستولیک (mm Hg) **** | ۷۹ ± ۲ | ۸۰ ± ۳ |

* در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵)

** در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)

† مقادیر ±، نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

†† n=۷۸، فرد داوطلب

Archive of SID

www.SID.ir

**جدول ۳- مقایسه متغیرهای بالینی وبیوشیمیایی درگروه چاق، به تفکیک ژنوتیپ**

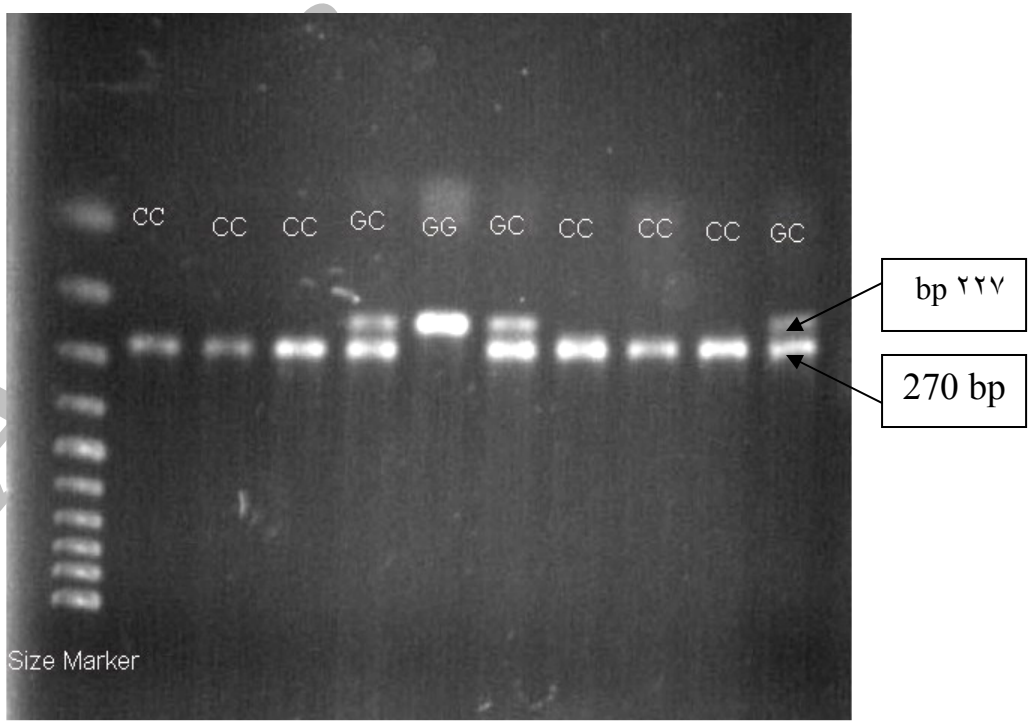
| متغیرها | ژنوتیپ | |
|---|---|---|
| | CC | GC و GG |
| کلسترول تام (mg/dl) ** | ۲۱۳±۴ | ۲۱۰±۳ |
| HDL-C (mg/dl) ** | ۶۲±۲ | ۶۳±۱ |
| تری گلیسرید (mg/dl) ** | ۱۸۰±۱۳ | ۱۹۵±۱۳ |
| قند خون ناشتا (mg/dl) * | ۹۳±۱۲ | ۸۷±۱۱ |
| وزن (Kg) ** | ۸۵±۹ | ۸۵±۱ |
| BMI ($Kg/m^2$) ** | ۳۳±۳ | ۳۵±۳ |
| فشار خون سیستولیک (mm Hg) * | ۱۳۴±۲۱ | ۱۲۲±۱۵ |
| فشار خون دیاستولیک (mm Hg) * | ۸۶±۲۱ | ۷۶±۱۹ |

* در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵)

** در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)

† مقادیر ±، نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند

†† n=۷۸، فرد داوطلب.




**شکل ۱- محصولات هضم شده با آنزیم BSTU-1 روی ژل آگاروز ۲/۵ درصد**

Archive of SID

www.SID.ir

## بحث

چاقی یک عامل خطر مهم برای بسیاری از بیماری‌ها شامل دیابت نوع ۲، قلبی و عروقی، هیپرلیپیدمی و غیره می‌باشد. میزان شیوع چاقی در سطح جهان رو به تزاید است و به عنوان مشکل اساسی در سطح ملی بسیاری از کشورها مطرح می باشد ونگرانی‌هایی را ایجاد کرده است [۱-۸].

مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز چاقی نقش دارند. بررسی حاضر برای اولین بار در ایران ارتباط پلی‌مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR-γ2 را با چاقی بررسی نموده است .

نتایج نشان می‌دهد که در گروه کنترل بین میزان قند خون ناشتا با ژنوتیپ‌ها ارتباط معنی داری وجود دارد و مشاهده گردید که میانگین قند خون ناشتا در افراد ناقل آلل G پایین تر می باشد (P=۰/۰۰۳). در مطالعاتی که توسط Ghoussiani و همکاران روی قفقازی‌های فرانسوی و Tai و همکاران درجمعیت اندونزیایی انجام دادند، ارتباط معنی‌داری بین قند خون ناشتا و ژنوتیپ‌ها وجود داشت که از این نظر شبیه مطالعه حاضر می‌باشد [۹ ، ۱۰]. اما Mulle و همکاران در مطالعه روی هندوهای پیما، Tavars و همکاران در جمعیت برزیلی، Fornage و همکاران در جمعیت کره‌ای و Mori و همکاران در جمعیت ژاپنی ارتباط معنی‌داری مشاهده نکردند [۱۱-۱۴].

تصور می‌شود که کاهش فعالیت رونویسی PPAR-γ2 در ناقلین آلل G منجر به کاهش لیپولیز در بافت چربی و کاهش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد می شود . این کاهش دسترسی اسیدهای چرب آزاد، به عضلات اجازه می‌دهد تا گلوکز بیشتری برداشت و مصرف کنند [۵]. علاوه بر اثرات ضدلیپولیز، مشاهده گردید که در ناقلین آلل G، اکسیداسیون لیپیدکاهش یافته و اکسیداسیون کربوهیدرات بیشتر می شود. بنا براین تغییر اکسیداتیو از لیپید به گلوکز به عنوان یک منبع سوخت در افراد ناقل آلل G خیلی مؤثرتر می‌باشد و می‌تواند توضیح دهنده سطح کمتر قند خون ناشتا در این افراد باشد [۱۵، ۱۶].

در گروه کنترل بین پلی مورفیسم Pro12Ala و BMI ارتباط معنی‌داری بدست آمد بدین ترتیب که افراد دارای ژنوتیپ GC BMI بالاتری دارند.

Fornage و همکاران در مطالعه‌ای که روی سفید پوستان قفقازی انجام دادند، مشاهده کردند که افراد دارای ژنوتیپ GC، BMI بالاتری دارند. نظیر این رابطه در مطالعات Danawati و همکاران روی اندونزیایی‌ها، Tai و همکاران در جمعیت آسیایی و Ghoussiani و همکاران در جمعیت فرانسوی بدست آمد که مشابه با مطالعه حاضر می‌باشد [۹، ۱۰، ۱۳، ۱۷].

در مطالعات Rhee , Mori ، Tavars و Vacaro، ارتباط معنی‌داری بدست نیامد [۱۲،۱۴،۱۸،۱۹] ولی در همه آنها افراد دارای ژنوتیپ GC میزان BMI بالاتری داشتند. بنابراین می توان نتیجه گیری کرد که مهار لیپولیز در ناقلین آلل آلانین باعث می‌شود که تعادل به سمت لیپوژنز سوق یافته و باعث حفظ تری‌گلیسرید در آدیپوسیت‌ها شده و BMI بالا رود.

در گروه چاق بین BMI با ژنوتیپ‌ها رابطه معنی‌داری وجود دارد و افراد ناقل آلل G، BMI بالاتری دارند. Beamer در مطالعه‌ای که در جمعیت قفقازی‌های چاق انجام داد، گزارش کرد که بین BMI و ژنوتیپ‌ها رابطه معنی‌داری وجود دارد و هم‌چنین Masud در مطالعه متاآنالیزی که انجام داد نتیجه گرفت که در افراد با $BMI \geq ۲۷ Kg/m^2$، ناقلین آلل G، BMI بالاتری دارند. نتایج مطالعه مذکور شبیه نتایج مطالعه حاضر بود. در حالیکه نتایج حاصل از مطالعه Ghoussiani مغایر با نتایج مطالعه مذکور می‌باشد [۹،۲۰،۲۱].

ناگفته نماند که گروه سومی هم از افراد چاق و دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفتند که نتایج حاصل از آنالیز آماری اطلاعات حاصله، شبیه نتایج گروه شاهد بود.

این نتایج پیشنهاد می‌کنند که پلی‌مورفیسم Pro12Ala در استعداد ابتلا به چاقی تاثیر گذار است و این پلی‌مورفیسم تأثیر آشکاری روی BMI افراد چاق دارد.

در مطالعه حاضر، بین قند خون ناشتا و ژنوتیپ‌ها در گروه چاق ارتباط معنی داری وجود داشت و همانند گروه کنترل، افراد ناقل آلل G ، میزان قند خون ناشتای کمتری

Archive of SID

www.SID.ir

داشتند. Ghoussiani و Kolehmainen نیز نتیجه مشابهی را بدست آوردند [۲۲،۹].

بین گروه کنترل و چاق بر اساس توزیع ژنوتیپ‌های CC,GC ارتباط آماری معنی دار بدست آمد. میزان خطر ابتلا به چاقی محاسبه و نسبت شانس (Odds Ratio) در آنها OR=۲/۳۵۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰۵۴/۵- ۱/۰۱) بود که نشانه ارتباط آلل G با چاقی می‌باشد. فراوانی آلل G در گروه چاق ۱۶/۶٪ و در گروه کنترل ۸/۹٪ بدست آمد. Ghoussiani در مطالعه روی افراد چاق، فراوانی آلل G را ۰/۱۲ گزارش نمود ولی ارتباط معنی داری را با چاقی بدست نیاورد . هم چنین Kolehmainen، فراوانی آلل G را در افراد چاق ۰/۱۳۳ گزارش کرد [۲۲،۹]. Beamer در جوامع قفقازی و Danawati، در جمعیت اندونزیایی ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و چاقی بدست آوردند که شبیه نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌باشد [۱۷، ۲۰].

یافته‌ها در این مطالعه نشان می دهد که فروانی آلل G در گروه کنترل شبیه به جمعیت هندوهای پیما [۱۱] می‌باشد، ولی در گروه چاق فراوانی آللG بالاتر از همه جوامع مورد مطالعه می‌باشد. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که یکی از دلایل فراوانی چاقی در افراد دارای آلل G می‌تواند عوامل محیطی باشد. بنابراین همانطور که Luan و همکارانش گزارش کردند، تأثیر پلی‌مورفیسم Pro12Ala روی BMI می‌تواند وابسته به مواد غذایی باشد به‌طوری‌که اگر نسبت اسید های چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA) در رژیم غذایی افراد کم باشد، BMI در ناقلین آلانین بیشتر از افراد هموزیگوت پرولین/ پرولین می‌باشد و وقتی‌که این نسبت بالا باشد، نتیجه معکوس می‌گردد [۲۴،۲۳].

به‌طور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR-γ2 با چاقی ارتباط دارد و داشتن آللG با افزایش BMI وکاهش قند خون ناشتا پیوستگی دارد.

## مآخذ


1. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999 ; 20: 649– 688.
2. Stumvoll M, Haring .The peroxisome proliferators–activated receptor γ2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341-2347.
3. Gurnell M .PPAR γ and metabolism: insights from the study of human genetic variants. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 267-277.
4. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferators activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 270– 274.
5. Stumvoll M , Wahl H , Loblein K , Becker R , Machicao F , Jacob S and et al . Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferators-Activated Receptor-γ2 Gene Is Associated with Increased Antilipolytic Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2001; 50: 876-881.
6. Oh EY, Min K, Chung JH, Min YK, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferators- activated receptor-gamma2 in Korean diabetic and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1801– 1804.
7. حشمت رامین ، فخر زاده حسین ،پور ابراهیم رسول . ارزیابی وضعیت چاقی وافزایش وزن والگوی تغییرات آن‌ها در جمعیت ۲۵-٦٤ ساله ساکن پایگاه تحقیقات جمعیت دانشگاه علوم پزشکی تهران. *مجله دیابت ولیپید ایران* ۱۳۸۲ ;۳ : ٦۳-۷۰.
8. Hills parizkova J. *Childhood obesity: prevention and treatment*, 1st ed, CRC press LLC; 2002: 5-76.
9. Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles M and et al.Implication of the Pro12Ala Polymorphism of the PPAR-gamma 2 Gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Medical Genetics* 2005; 6: 11, 1-8.
10. Tai E, Corella D, Yap MD, Adiconis X, Chew SK,Tan C,et al . Different effects of the C1431T and Pro12Ala PPARγ gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J of Lipid Res* 2004; 45: 674-685.
11. Muller Y, Bogardus C, Beamer B , Shuldiner A, Baier L. A functional variant in the peroxisome proliferators-activated receptor gamma2 promoter is associated with predictors of


Archive of SID

www.SID.ir

obesity and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 2003; 52: 1864– 1871.
12. Tavars V, Hirata C, Rodrigues A, Monte O, Salles J, Scalissi N,et al.Association between Pro12Ala polymorphism of the PPARγ2 gene and insulin sensitivity in Brazilian with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Obesity and Metabol* 2004; 10: 1-7.
13. Fornage M, Jacobs J, Steffese M, Gross M, Bray M, Schreiner P. Inverse effects of the PPARc2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites The CARDIA study. *Metabol Clin and Experim* 2005; 54: 910– 917.
14. Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, Yokoi N, Takeda J, et al .The Pro12Ala substitution in PPARgamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 891–894.
15. Meirhaeghea A , Amouyela P, Impact of genetic variation of PPAR-γ2 in humans. *Mol Gen and Metabol* 2004; 83: 93–102.
16. Lindi VL, Uusitupa M, Lindstrom J, Louheranta A, Eriksson J, Valle T,et al .Association of the Pro12Ala Polymorphism in the PPAR-γ2 Gene With 3-Year Incidence of Type 2 Diabetes and Body Weight Change in the Finnish Diabetes Prevention Study . *Diabetes* 2002; 51: 2581–2586.
17. Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, Yasuda H,Nakayama M, et al . A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferators–activated receptor γ2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 465–469.
18. Vaccaro O, Mancini FP, Ruffa G, Sabatino L, Colantuoni V, Riccardi G. Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferators-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) and severe obesity: a case control study. Int. *J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1195– 1199.
19. Rhee E, Oh K, Lee W, Kim S, Oh E, Baek K, et al. Effects of Two Common Polymorphisms of Peroxisome Proliferators-Activated Receptor-γ Gene on Metabolic Syndrome. *Archives of Medical Research* 2006; 37: 86–94.
20. BeamerBA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin .J,et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferators-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998; 47: 1806– 1808.
21. Masud S, Ye S, Effect of the peroxisome proliferators activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet* 2003; 40: 773–780.
22. Kolehmainen M, Uusitupa MI, Alhava E, Laakso M, Vidal H, Effect of the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) gamma2 gene on the expression of PPARgamma target genes in adipose tissue of massively obese Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1717–1722.
23. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, et al . Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 2001; 50: 686–689.
24. Kersten S. peroxisome proliferators–activated receptors and obesity. *Eur J Pharm* 2002; 440: 223-234.

Archive of SID

www.SID.ir