مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی پانزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۴۴۹ ـ ۴۴۳ (دی ۱۳۹۲)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم rs۱۷۳۷۳۰۸۰ ژن LXRβ با چاقی و فنوتیپ‌های مرتبط با آن در جمعیت ایرانی

دکتر حسن روکی[۱]، دکتر مجید غیور مبرهن[۲]، دکتر محمدرضا زالی[۱]

۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات بیوشیمی تغذیه، دانشکده‌ی پزشکی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: تهران، ولنجک، خیابان پروانه، بیمارستان آیت ا... طالقانی، طبقه هفتم، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۱۱۵۱، دکتر حسن روکی؛ e-mail: rookihassan@gmail.com

چکیده

مقدمه: ژن LXRβ که نقش اساسی در سوخت و ساز قند و چربی برعهده دارد، در یک ناحیه‌ی کروموزومی حساس به چاقی قرار گرفته و تغییرات ژنتیکی در آن می‌تواند با بروز چاقی مرتبط باشد. هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط واریانت rs۱۷۳۷۳۰۸۰ ژن یاد شده با بروز چاقی و فنوتیپ‌های مرتبط با آن بود. مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی حاضر تعداد ۴۳۵ نفر متشکل از ۱۶۰ نفر چاق، ۲۰۱ نفر اضافه وزن و ۷۴ نفر با وزن طبیعی به طور تصادفی از جمعیت شهر مشهد انتخاب شدند. متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد اندازه‌گیری و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم مورد نظر به روش TaqMan real time PCR تعیین گردید. یافته‌ها: فراوانی اللی و توزیع ژنوتیپی ارتباط معنی‌داری با چاقی و فنوتیپ‌های مرتبط با آن، حتی بعد از تعدیل اثر مداخله‌گرهای سن و جنس، نشان ندادند. نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی به دست آمده از رگرسیون لجستیک در حالت غالب برای چاقی عبارت بود از: (۱/۵۷-۰/۴۶)۰/۸۵ برای ژنوتیپ CG و (۲/۶۹-۰/۴۸)۱/۱۴٪ برای ژنوتیپ GG در مقایسه با ژنوتیپ CC به عنوان مرجع. فراوانی الل‌های ژن LXRβ در جمعیت مورد مطالعه و نیز سه گروه نمایه‌ی توده‌ی بدن از قانون هاردی ـ واینبرگ تبعیت نمود. نتیجه‌گیری: این پژوهش هیچ ارتباطی بین واریانت rs۱۷۳۷۳۰۸۰ ژن LXRβ با ریسک ابتلا به چاقی در جمعیت ایرانی نشان نداد، بنابراین پیشنهاد می‌شود این پلی‌مورفیسم سهم مهمی در بروز چاقی ندارد و در جمعیت‌های مختلف اثرات متفاوتی نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: چاقی، LXRβ، rs۱۷۳۷۳۰۸۰، نمایه‌ی توده‌ی بدن، پلی‌مورفیسم

دریافت مقاله: ۹۲/۴/۹ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۵/۲۰ ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۵/۲۷

مقدمه

چاقی که با تجمع بالای چربی در بدن همراه می‌باشد، یک مسئله‌ی فراگیر جهانی شامل کشورهای توسعه یافته و نیز در حال توسعه می‌باشد و شیوع آن با نرخی قابل تامل در دنیا رو به افزایش است.[۱] این اختلال کمپلکس، محصول تعامل فاکتورهای ژنتیک و محیطی بوده و خطر ابتلا به انواع بیماری‌های مزمن از قبیل دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی ـ عروقی، سندرم متابولیک، فشار خون بالا، سکته و برخی از سرطان‌ها را افزایش می‌دهد.[۲،۳] در کنار فاکتورهای محیطی شامل رژیم غذایی پرچرب، کم‌تحرکی و عدم فعالیت فیزیکی، فاکتورهای ژنتیکی نیز سهم زیادی در بروز تفاوت های فردی از نظر افزایش وزن بدن دارند. بسیاری از ژن‌های دخیل در تنظیم جذب غذا، مصرف انرژی و سوخت و ساز بدن در یک رفتار چند ژنی، افراد را مستعد بروز چاقی می‌نمایند. مطالعات گسترده ژنومی (GWAS) در جمعیت‌های

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

مختلف دنیا کمینه تعداد ۵۲ لوکوس ژنی، چندین ژن و شاخص ژنی و نواحی کروموزومی مرتبط با بروز چاقی را شناسایی نموده است.[۴] مطالعه‌ی ژن‌های احتمالی درگیر در مسیرهای پیام رسان متابولیکی و بررسی تعامل چندین ژن با یکدیگر و نیز ارزیابی میزان بیان و عملکرد آن‌ها در شناخت سازوکار مولکولی بروز چاقی اهمیت زیادی دارد.

از ژن‌های کاندیدای احتمالی مرتبط با بروز چاقی می‌توان به ژن‌های گیرنده‌های X کبدی (LXRs) اشاره نمود که در ابتدا به دلیل ناشناخته بودن لیگاندها در گروه گیرنده‌های orphan دسته‌بندی شدند، سپس به عنوان گیرنده‌های هسته‌ای برای متابولیت‌های کلسترول به نام اکسی استرول‌ها (Oxysterols) معرفی شدند.[۵] دارای دو ایزوفرم آلفا و بتا هستند که نوع آلفا (LXRα) در کبد، روده کوچک، بافت چربی، کلیه و ماکروفاژها بیان می‌شود و ایزوفرم بتا (LXRβ) به شکل پیوسته در تمام بافت‌های بدن بیان می‌گردد. ژن کد کننده‌ی ایزوفرم آلفا، NR1H3 می‌باشد که روی کروموزوم یازده در ناحیه 11p11.2 واقع شده و ژن کد کننده‌ی ایزوفرم بتا، NR1H2 است که در ناحیه‌ی 19q13.33-q13.4، که لوکوس مستعدکننده‌ی چاقی می‌باشد، قرار دارد.[۶،۷] این گیرنده‌ها پیرو اتصال لیگاند مخصوص خود، با گیرنده‌ی X رتینوئید (RXR) تشکیل هترودیمر داده و با کمک یک سری از کوفاکتورهای ویژه به توالی هدف موجود روی DNA، که عناصر پاسخ‌دهنده به LXR نامیده می شود، متصل شده و از دو راه القاء و مهار ژن‌های هدف، متابولیسم لیپیدها، کربوهیدرات و مسیرهای التهابی را تنظیم می‌نمایند.[۸] مطالعات آنالیز پیوستگی ژنی همسو با نقشه‌ی ژنی چاقی در سال ۲۰۰۵ نشان داده که ژن NR1H2 در یک لوکوس مستعدکننده‌ی چاقی واقع شده است[۹] و به تازگی برخی مطالعات اپیدمیولوژیکی نیز همبستگی معنی‌داری بین واریانت‌های این ژن و برخی اختلالات متابولیکی از قبیل دیابت و سندرم متابولیک را نشان داده است.[۱۰-۱۲]

به طور کلی این گیرنده‌ها در مسیرهای پیام‌رسان دخیل در سوخت و ساز کربوهیدرات و چربی نقش دارند و مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی فاقد ژن بیان کننده‌ی آن‌ها[۱۳] نیز منجر به مشاهده‌ی فنوتیپ لاغری شده است که بیانگر واقع بودن ژن LXRβ در یک لوکوس مستعد کننده چاقی می‌باشد. بنابراین با در نظر گرفتن معیارهای فوق پژوهش حاضر به منظور بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم شایع rs۱۷۳۷۳۰۸۰ از ژن LXRβ با نمایه توده بدن افراد مورد مطالعه برنامه ریزی شده است.

مواد و روش‌ها

در پژوهش حاضر تعداد ۴۳۵ نفر بزرگسال غیر خویشاوند با متوسط سنی ۱۸ تا ۶۰ سال به طور تصادفی از آزمودنی‌ها در طرح مطالعه‌ی مشهد (Mashhad Study) انتخاب شد. این مطالعه، یک پژوهش همگروهی آینده‌نگر روی ۹۶۰۰ نفر که به طور تصادفی از جمعیت شهری مشهد به روش طبقه‌ای ـ خوشه‌ای جمع‌آوری شده‌اند، می‌باشد که به منظور بررسی شیوع اولیه و بروز سالیانه‌ی عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر شامل اختلالات متابولیک و آتروسکلروتیک قلبی ـ عروقی انجام می‌شود. افراد انتخاب شده براساس نمایه‌ی توده‌ی بدن[i] در سه گروه دسته‌بندی شدند که عبارتند از: تعداد ۱۶۰ نفر افراد چاق با نمایه توده بدنی≤۳۰ کیلوگرم بر مترمربع، ۲۰۱ نفر مبتلا به اضافه وزن با نمایه‌ی توده‌ی بدن ≤۲۵ و <۳۰ کیلوگرم بر مترمربع و تعداد ۷۴ نفر با نمایه‌ی توده‌ی بدن <۲۵ کیلوگرم بر مترمربع به عنوان گروه با وزن طبیعی. تمام افراد به صورت داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند و پرسش‌نامه‌ی دارای اطلاعات فردی و سوابق پزشکی و فامیلی، ویژگی‌های تن‌سنجی و شاخص‌های سرمی توسط تکنسین مجرب برای هر فرد شرکت‌کننده تکمیل گردید. افرادی که سابقه‌ی سکته‌ی قلبی (MI)، سکته‌ی مغزی، دیابت، اختلالات غددی، بیماری احتقانی قلب، بیماری کبدی، کلیوی، مصرف الکل و مصرف داروهای کاهنده‌ی فشار خون، چربی و قند داشتند از روند مطالعه خارج گردیدند. هم‌چنین، افرادی که میزان قند خون ناشتای معادل یا بالاتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر و یا میزان تری‌گلیسرید بالای ۴۰۰ میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر داشتند، از جامعه مورد مطالعه حذف شدند. رضایت‌نامه‌ی کتبی از تمام افراد شرکت‌کننده اخذ شد و برنامه‌ی مورد مطالعه به تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسیده است.

متغیرهای تن‌سنجی شامل وزن، قد، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن، فشار خون سیستولی و فشار خون دیاستولی با روش‌های استاندارد همسو با سازمان سلامت جهانی[ii] اندازه‌گیری شد.[۱۴] تمام اندازه‌گیری‌ها به

i- Body mass index
ii- World health organization

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

دنبال یک شبانه روز بی‌غذایی افراد و در حالت ناشتا صورت گرفت. نمایه‌ی توده‌ی بدن بر مبنای نسبت وزن بدن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر محاسبه گردید و مقادیر کمتر از ۲۵ به عنوان وزن طبیعی، بین ۲۵ تا ۳۰ اضافه وزن و بیشتر از ۳۰ چاق در نظر گرفته شده است. میزان قند خون ناشتا و پروفایل لیپیدی سرم از قبیل کلسترول تام (TC)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) و تری‌گلیسرید (TG) به وسیله‌ی دستگاه اتوآنالیزر BT3000 با کیت‌های اختصاصی اندازه‌گیری شده است.

دو نمونه خون محیطی لخته و حاوی ضد انعقاد EDTA به ترتیب برای جداسازی سرم و استخراج DNA از افراد به دست آمد. DNAی ژنومی با استفاده از کیت استخراج DNA با کیفیت بالا (FlexiGene DNA isolation Kit, Qiagen)، محصول شرکت تجاری کیاژن استخراج شده و کیفیت آن توسط ژل آگاروز و غلظت آن با استفاده از دستگاه نانودراپ (ND1000Espectrophotometer) تعیین شده است. نمونه‌های DNA، با استفاده از پروپ‌های از پیش طراحی شده شرکت ABI (Applied Biosystem) برای پلی‌مورفیسم مورد مطالعه (آمریکا، C_32833526_10; Applied Biosystems, Foster City) به روش TaqMan assay تعیین ژنوتیپ شدند. مخلوط واکنش نهایی به حجم ۲۵ میکرولیتر در پلیت‌های ۹۶ تایی در دستگاه ABI 7500 real time PCR System قرائت گردید. شرایط دمایی بهینه برای انجام واکنش شامل موارد ذیل بود: مرحله‌ی دناتوراسیون اولیه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و به تعداد ۴۰ سیکل شامل ۱۵ ثانیه در دمای ۹۲ درجه‌ی سانتی‌گراد مرحله‌ی دناتوراسیون و ۱ دقیقه در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به عنوان مرحله اتصال و بسط تکرار گردید. طیف‌های به دست آمده برای ژنوتیپ هر فرد توسط نرم‌افزار SDS دستگاه، آنالیز و شناسایی شد. برای اطمینان از صحت یافته‌های ژنوتایپینگ، به میزان ۵٪ از نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و روند آزمایش تکرار گردید. هم‌چنین به ازا هر پلیت از یک نمونه کنترل منفی و یک نمونه کنترل مثبت استفاده شده است.

فراوانی آللها و توزیع ژنوتیپ‌ها در سه گروه مورد مطالعه و تبعیت آنها از تعادل هاردی ـ واینبرگ با استفاده از آزمون مجذور خی و آزمون دقیق فیشر انجام گردید. مقادیر کمی به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. متغیرهای کمی پیوسته از قبیل تری‌گلیسرید و کلسترول ـ LDL که از توزیع طبیعی برخوردار نبودند ابتدا به شکل لگاریتمی تغییر یافته سپس وارد محاسبات شده است. برای مقایسه‌ی میانگین متغیرها بین دو گروه، آزمون تی و برای مقایسه‌ی تفاوت میانگین متغیرهای تن‌سنجی و بالینی بین گروه‌های ژنوتیپی و سه گروه نمایه‌ی توده‌ی بدن، آنالیز واریانس یک طرفه به همراه Post-hoc با آزمون‌های چندگانه‌ی توکی به کار رفته است. آنالیز رگرسیون لجستیک خام و تعدیل شده برای مداخله‌گرهای سن و جنس، برای محاسبه‌ی نسبت شانس (odds ratio) و فاصله اطمینان ۹۵ درصدی برای ژنوتیپ‌ها استفاده شده است. تمام داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل، و سطح معنی‌دار آماری ۵٪ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی جمعیت مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های سه گانه نمایه‌ی توده‌ی بدن در جدول ۱ آورده شده است. همان‌گونه که انتظار می‌رفت متوسط متغیرهای تن سنجی از قبیل وزن، نمایه‌ی توده‌ی بدن، دور کمر، دور باسن، نسبت دور کمر به دور باسن، فشار خون سیستولی و دیاستولی و نیز متوسط متغیرهای بالینی شامل قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید و کلسترول تام، از مقادیر بالاتری در دو گروه چاق و اضافه وزن نسبت به گروه با وزن طبیعی برخوردار بودند (P<۰/۰۵)، و بر عکس میزان HDL-کلسترول در گروه طبیعی بالاتر بود. میانگین سنی در سه گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت و نسبت مرد به زن در افراد چاق ۴۱ به ۱۱۹، گروه اضافه وزن ۸۱ به ۱۲۰ و در گروه طبیعی ۲۶ به ۴۸ می‌باشد. توزیع ژنوتیپی و فراوانی اللی واریانت rs۱۷۳۷۳۰۸۰ در سه گروه مورد مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. فراوانی اللی محاسبه شده برای الل C و الل G به ترتیب در گروه‌های چاق و طبیعی ۶۱/۹٪، ۳۸/۱٪ و ۶۲/۸٪، ۳۷/۲٪ بودند که تفاوت معنی‌داری نداشتند. فراوانی آللی و توزیع ژنوتیپی درکل جمعیت و نیز به تفکیک گروه‌های نمایه‌ی توده‌ی بدن از تعادل هاردی ـ واینبرگ تبعیت کرد (P>۰/۰۵). بررسی توزیع ژنوتیپ‌ها نشان داد که ژنوتیپ GC بیشترین فراوانی (۴۷/۳، ۵۱/۷ و ۴۳/۸٪) و ژنوتیپ GG کمترین فراوانی (۱۳/۵، ۱۱/۹ و ۱۶/۲٪) را به ترتیب در گروه‌های با وزن طبیعی، اضافه وزن و چاق نشان

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

دادند که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین گروه‌های یاد شده مشاهده نگردید.

جدول ۱- ویژگی‌های تن‌سنجی و بیوشیمی در افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های نمایه‌ی توده‌ی بدن

متغیر (واحد)	گروه وزن طبیعی	گروه اضافه وزن	گروه چاق	P*
جنس (زن/مرد)	۷۴ (۲۶/۴۸)	۲۰۱ (۸۱/۱۲۰)	۱۶۰ (۴۱/۱۱۹)	۰/۰۱۴
سن (سال)	۴۸/۲۰ ± ۷/۷۸†	۴۷/۵۱ ± ۷/۲۱	۴۸/۱۹ ± ۷/۰۰	۰/۵۵۶
وزن (کیلوگرم)	۵۹/۵۸ ± ۷/۶۸	۷۲/۳۱ ± ۹/۱۱	۸۲/۸۲ ± ۱۰/۲	<۰/۰۰۱
قد (سانتی‌متر)	۱۶۰/۹۴ ± ۸/۸۶	۱۶۲/۰۰ ± ۹/۴۰	۱۵۹/۰۱ ± ۷/۸۵	۰/۰۰۶
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۳/۰۱ ± ۱/۶۱	۲۷/۵۱ ± ۱/۳۸	۳۲/۸۳ ± ۲/۷۲	<۰/۰۰۱
دور کمر (سانتی‌متر)	۸۳/۰۲ ± ۹/۸۸	۹۲/۲۱ ± ۸/۹۳	۱۰۳/۰۱ ± ۹/۰۱	<۰/۰۰۱
دور باسن (سانتی‌متر)	۹۵/۰۰ ± ۵/۰۰	۱۰۲/۰۰ ± ۵/۰۰	۱۱۱/۰۰ ± ۷/۰۰	<۰/۰۰۱
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸۷ ± ۰/۰۸	۰/۹۱ ± ۰/۰۷	۰/۹۳ ± ۰/۰۶	<۰/۰۰۱
قند خون ناشتا (میلی‌مول بر لیتر)	۴/۴۰ ± ۰/۷۹	۴/۵۵ ± ۰/۶۹	۴/۷۰ ± ۰/۸۱	۰/۰۱۵
کلسترول ـ HDL (میلی‌مول بر لیتر)	۱/۱۱ ± ۱/۰۰	۱/۰۲ ± ۰/۹۲	۱/۰۳ ± ۰/۷۹	۰/۰۱۲
کلسترول ـ LDL (میلی‌مول بر لیتر)	۳/۱۳ ± ۰/۷۳	۳/۲۱ ± ۰/۶۸	۳/۲۳ ± ۰/۷۱	۰/۶۲۴
کلسترول تام (میلی‌مول بر لیتر)	۴/۵۲ ± ۱/۱۰	۴/۹۴ ± ۰/۹۸	۵/۰۱ ± ۱/۰۰	۰/۰۸۰
تری‌گلیسرید (میلی‌مول بر لیتر)	۱/۴۱ ± ۰/۸۰	۱/۰۷ ± ۰/۸۰	۱/۷۹ ± ۰/۸۰	۰/۰۰۵
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۱۵/۰۰ ± ۱۴/۰۰	۱۲۱/۰۰ ± ۱۷/۰۰	۱۲۴/۰۰ ± ۲۰/۰۰	۰/۰۰۲
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۴/۰۰ ± ۱۰/۰۰	۸۰/۰۰ ± ۱۱/۰۰	۸۲/۰۰ ± ۱۱/۰۰	<۰/۰۰۱

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است، † اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

جدول ۲- مقایسه‌ی توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی بین گروه‌های چاق و اضافه‌وزن نسبت به گروه با وزن طبیعی

ژنوتیپ	گروه طبیعی (درصد)	گروه اضافه وزن (درصد)	گروه چاق (درصد)	* نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪) اضافه وزن نسبت به طبیعی	مقدار P	* نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵٪) گروه چاق نسبت به طبیعی	P†
rs173173080	۷۴	۲۰۱	۱۶۰	–	–	–	–
CC	۲۹ (۳۹/۲)	۷۳ (۶۳/۳)	۶۴ (۴۰/۰)	۱ (گروه مقایسه)	–	۱ (گروه مقایسه)	–
CG	۳۵ (۴۷/۳)	۱۰۴ (۵۱/۷)	۷۰ (۴۳/۸)	۱/۲۰ (۰/۶۷ – ۲/۱۵)	۰/۵۳۲	۰/۸۵ (۰/۴۶ – ۱/۵۷)	۰/۶۰۵
GG	۱۰ (۱۳/۵)	۲۴ (۱۱/۹)	۲۶ (۱۶/۲)	۰/۹۱ (۰/۳۹ – ۲/۱۶)	۰/۸۳۵	۱/۱۴ (۰/۴۸ – ۲/۶۹)	۰/۷۶۵
آلل C	۹۳ (۶۲/۸)	۲۵۰ (۶۲/۲)	۱۹۸ (۶۱/۹)	۱ (گروه مقایسه)	-	۱ (گروه مقایسه)	–
آلل G	۵۵ (۳۷/۲)	۱۵۲ (۳۷/۸)	۱۲۲ (۳۸/۱)	۱/۰۳ (۰/۷۰ – ۱/۵۱)	۰/۸۸۹	۱/۰۴ (۰/۷۰ – ۱/۵۶)	۰/۸۴۶

* نسبت شانس تعدیل شده برای اثر مداخله‌گر سن و جنس، †مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است،

یافته‌های آزمون رگرسیون لجستیک برای به دست آوردن نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصدی در مدل ژنتیکی غالب که هموزیگوت الل غالب (رایج) را به عنوان مرجع لحاظ کرده و گروه هتروزیگوت و هموزیگوت الل دیگر را با آن مقایسه می‌کند، در دو حالت خام و نیز به دنبال تعدیل اثر عوامل مداخله گر سن و جنس، ارتباط معنی‌داری با بروز چاقی و اضافه وزن نشان نداد. هم‌چنین، آنالیزهای مشابه، به دنبال تفکیک گروه‌ها بر اساس جنسیت نیز تغییری در یافته‌های مورد مشاهده ایجاد نکرد (یافته‌ها نشان داده نشده است). تجزیه و تحلیل مقادیر متوسط هریک از متغیرهای بالینی در جمعیت مورد مطالعه به تفکیک سه گروه ژنوتیپی واریانت مورد نظر در جدول ۳ نشان داده شده

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

است. همان‌طور که در جدول یاد شده مشاهده می‌شود هیچ‌کدام از متغیرها در سه ژنوتیپ CC، CG و GG تفاوت معنی داری نشان ندادند.

جدول ۳- مقایسه‌ی متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی به تفکیک ژنوتیپ‌ها در کل جمعیت مورد مطالعه

متغیرها	rs۱۷۳۷۳۰۸۰			P*
	CC	CG	GG	
تعداد	۱۶۶	۲۰۹	۶۰	–
نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۷۲ ± ۴/۲۰†	۲۸/۵۶ ± ۴/۰۰	۲۸/۸۷ ± ۳/۷۰	۰/۸۳۴
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۹۱ ± ۰/۰۷	۰/۹۱ ± ۰/۰۸	۰/۹۰ ± ۰/۰۷	۰/۶۷۷
قند خون ناشتا (میلی‌مول بر لیتر)	۴/۶۰ ± ۰/۷۳	۴/۶۰ ± ۰/۸۰	۴/۶۳ ± ۰/۷۱	۰/۷۶۳
کلسترول ـ HDL (میلی‌مول بر لیتر)	۱/۰۴ ± ۰/۲۰	۱/۰۵ ± ۰/۲۰	۱/۰۳ ± ۰/۳۰	۰/۶۱۲
کلسترول ـ LDL (میلی‌مول بر لیتر)	۳/۱۰ ± ۰/۷۰	۳/۳۰ ± ۰/۹۰	۳/۱۱ ± ۰/۷۰	۰/۲۳۵
کلسترول تام (میلی‌مول بر لیتر)	۴/۸۳ ± ۰/۸۰	۵/۰۰ ± ۱/۱۰	۵/۰۳ ± ۱/۱۰	۰/۴۶۰
تری‌گلیسرید (میلی‌مول بر لیتر)	۱/۷۱ ± ۰/۹۰	۱/۶۰ ± ۰/۷۰	۱/۶۹ ± ۰/۸۰	۰/۰۶۲
فشار خون سیستولی (میلی‌متر جیوه)	۱۲۱/۱۲ ± ۱۷/۳۲	۱۲۱/۸۷ ± ۱۹/۷۶	۱۱۹/۹۷ ± ۱۳/۹۵	۰/۶۶۳
فشار خون دیاستولی (میلی‌متر جیوه)	۷۹/۱۷ ± ۱۱/۸۵	۸۰/۲۳ ± ۱۱/۹۴	۷۹/۹۴ ± ۱۰/۳۷	۰/۸۹۲

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است، † اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

بحث

چاقی به عنوان یک اختلال متابولیکی از تعامل چندگانه و پیچیده بین فاکتورهای محیطی و ژنتیکی ناشی می‌شود و شیوع آن در جهان در سال‌های اخیر با رشد نسبی بالایی همراه بوده است.[۱۵] فاکتورهای محیطی از قبیل سبک زندگی، کم تحرکی و اختلالات متابولیکی و غددی نقش مهمی در بروز چاقی دارند، لیکن پیشرفت‌های ژنومی در مطالعات گسترده‌ی ژنومی نقش ژنتیک را نیز در بروز چاقی به درستی نشان داده است.[۴] مطالعه‌ی حاضر برای اولین بار در ایران ارتباط پلی‌مورفیسم rs۱۷۳۷۳۰۸۰ ژن LXRβ را با چاقی بررسی نموده است. یافته‌های به دست آمده از این پژوهش بیانگر عدم ارتباط پلی‌مورفیسم انتخابی با نمایه‌ی توده‌ی بدن به عنوان شاخص چاقی می‌باشد.

پژوهش‌های اندکی به منظور بررسی ارتباط بین ژن LXRβ و چاقی در جمعیت‌های مختلف دنیا صورت گرفته است و یافته‌های به دست آمده نشان داده که پلی‌مورفیسم‌های این ژن می‌تواند با چاقی در ارتباط باشد. در پژوهشی که توسط Dahlman و همکاران روی زنان سوئدی صورت گرفت یافته‌ها نشان داد در سطح ژنومی دو پلی‌مورفیسم rs۲۶۹۵۱۲۱ و LB44732G>A و هاپلوتیپ‌های آن‌ها با فنوتیپ چاقی همبستگی نشان داده، ولی این نتیجه برای واریانت rs۱۷۳۷۳۰۸۰ مشاهده نگردید و بررسی‌های بیشتر نشان داد که سطح بیان mRNAی ژن LXRβ در بافت چربی افراد چاق و طبیعی اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد و این تناقض می‌تواند ناشی از بیان ژن در بافت‌های مختلف باشد، به نحوی که ممکن است در بافت‌های دیگری غیر از بافت چربی در تنظیم چربی نقش ایفا کند.[۱۰] در مقابل، پژوهشی که توسط Solaas و همکاران در سال ۲۰۱۰ به بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن LXRβ با دیابت نوع دو و چاقی در سه جمعیت کوهورت نروژی، فرانسوی و اروپایی پرداخت، نشان داد که واریانت rs۱۷۳۷۳۰۸۰ با خطر ابتلا به دیابت و چاقی همبستگی نشان داده و به احتمال زیاد از راه تغییر بیان ژن LXRβ اثر خود را اعمال می نماید.[۱۲] آن‌ها نشان دادند که آلل G این پلی‌مورفیسم با خطر بالای چاقی و اضافه وزن و خطر پایین دیابت همبستگی دارد. با توجه اثرات متضاد آلل G روی چاقی و دیابت به نظر می‌رسد که این پلی‌مورفیسم در ناحیه‌ی پروموتور، در نزدیکی نقطه‌ی شروع رونویسی واقع شده و می‌تواند با فراخوانی کوفاکتورهای متفاوت، پتانسیل رونویسی پروموتور ژن LXRβ را تغییر داده و تاثیر آن روی ژن‌های هدف را تعدیل نماید، به نحوی که نقش متقابل در سوخت و ساز چربی و هموستازی گلوکز بازی نماید که این فرضیه نیازمند بررسی‌های بیشتر در سطح مولکولی می‌باشد و

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

بایستی با احتیاط تفسیر شود.[۱۶] از طرفی، تاثیر تغییرات اپی ژنتیک را نیز نمی‌توان نادیده گرفت. علاوه بر آن ژن LXRb در اندام‌ها و بافت‌های مختلف با سازوکارهای تنظیمی متفاوتی بیان می‌شود که این خود به پیچیدگی ارتباط با بیماری‌ها می‌افزاید.

براساس نظرLuan و همکاران تاثیر پلی‌مورفیسم ژنتیکی بر تظاهرات چاقی می‌تواند توسط ویژگی‌های تغذیه‌ای جمعیت مورد مطالعه نیز تغییر نماید.[۱۷] محتمل است که تفاوت عادت‌های غذایی و رژیم تغذیه‌ای بین ایرانیان و جمعیت‌های اروپایی اثرات پلی‌مورفیسم مورد مطالعه را تعدیل نماید و از طرفی مطالعه‌ی سبک زندگی و دیگر شرایط محیطی می‌تواند اثرات مخفی یک واریانت ژنی را آشکار سازد. هم‌چنین، این احتمال وجود دارد در جمعیت‌هایی که این پلی‌مورفیسم با چاقی ارتباط نشان داده، پلی‌مورفیسم یاد شده با واریانت دیگری در همان ژن و یا در ژن دیگری در عدم تعادل لینکاژ بوده و همبستگی مورد مشاهده ناشی از اثر آن باشد.

در پژوهش حاضر فقط یک پلی‌مورفیسم بررسی شد، بنابراین نمی‌توان با قاطعیت نتیجه گرفت ژن LXRβ با چاقی ارتباطی ندارد. با توجه به تعداد کم افراد مورد مطالعه به احتمال زیاد یافته‌های به دست آمده، از قدرت کافی برای تشخیص همبستگی‌های ضعیف ژنوتیپ ـ فنوتیپ برخوردار نبودند. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه عدم وجود مطالعات بیشتر در جمعیت‌های دیگر دنیا برای مقایسه‌ی یافته‌های به دست آمده می‌باشد و در نهایت عدم وجود دانش قطعی در مورد تاثیر این پلی‌مورفیسم بر عملکرد بیولوژیک LXRβ می‌باشد.

پژوهش حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs۱۷۳۷۳۰۸۰ ژن LXRβ و نمایه‌ی توده‌ی بدن گزارش نمی‌کند و واضح است که یافته‌های به دست آمده بایستی به موازات محدودیت‌های موجود به ویژه حجم نمونه درنظر گرفته شود. با توجه به دخیل بودن عوامل ژنتیکی در چاقی، پژوهش‌های بیشتر در جمعیت‌های مختلف و روی پلی‌مورفیسم‌های مختلف این ژن برای تایید یافته های به دست آمده ضروری می‌باشد.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش، پرسنل آزمایشگاه و دست‌اندرکاران طرح، قدردانی می‌نمایند. هم‌چنین، از تامین بودجه مالی این طرح (برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی، طرح شماره ۶۴۷) توسط مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404: 635-43.
2. Borecki IB, Higgins M, Schreiner PJ, Arnett DK, Mayer-Davis E, Hunt SC, et al. Evidence for multiple determinants of the body mass index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Obes Res 1998; 6: 107-14.
3. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001; 91: 421-30.
4. Loos RJF. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. Best Practice and Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 211-26.
5. Janowski BA, Willy PJ, Devi TR, Falck JR, Mangelsdorf DJ. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha. Nature 1996; 383: 728-31.
6. Bell CG, Benzinou M, Siddiq A, Lecoeur C, Dina C, Lemainque A, et al. Genome-wide linkage analysis for severe obesity in french caucasians finds significant susceptibility locus on chromosome 19q. Diabetes 2004; 53: 1857-65.
7. Ulven SM, Dalen KT, Gustafsson JA, Nebb HI. LXR is crucial in lipid metabolism. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2005; 73: 59-63.
8. Edwards PA, Kast HR, Anisfeld AM. BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis. J Lipid Res 2002; 43: 2-12.
9. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: The 2005 update. Obesity 2006; 14: 529-644.
10. Dahlman I, Nilsson M, Jiao H, Hoffstedt J, Lindgren CM, Humphreys K, et al. Liver X receptor gene polymorphisms and adipose tissue expression levels in obesity. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 881-9.
11. Legry V, Cottel D, Ferrieres J, Chinetti G, Deroide T, Staels B, et al. Association between liver X receptor alpha gene polymorphisms and risk of metabolic syndrome in French populations. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 421-8.
12. Solaas K, Legry V, Retterstol K, Berg PR, Holven KB, Ferrieres J, et al. Suggestive evidence of associations between liver X receptor beta polymorphisms with type 2 diabetes mellitus and obesity in three cohort studies: HUNT2 (Norway), MONICA (France) and HELENA (Europe). BMC Med Genet 2010; 11.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

13. Gabbi C, Warner M, Gustafsson JA. Minireview: liver X receptor beta: emerging roles in physiology and diseases. Mol Endocrinol 2009; 23: 129-36.
14. Europe WHOROf. Measuring Obesity - Classification and Description of Anthropometric Data: Report on a WHO Consultation on the Epidemiology of Obesity: Warsaw 21-23 October 1987: National Food and Nutrition Institute; 1989.
15. James PT. Obesity: The worldwide epidemic. Clin Dermatol 2004; 22: 276-80.
16. Dahlman I, Nilsson M, Gu HF, Lecoeur C, Efendic S, Ostenson CG, et al. Functional and genetic analysis in type 2 diabetes of liver X receptor alleles--a cohort study. BMC Med Genet 2009; 10: 27.
17. Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. Diabetes 2001; 50: 686-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

Original Article

Association of LXRβ rs17373080 Polymorphism with Obesity and Obesity-Related Phenotypes in an Iranian population

Rooki H[1], Ghayour-Mobarhan M[2], Zali MR[1]

[1]Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, [2]Biochemistry of Nutrition Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R. Iran

e-mail: rookihassan@gmail.com

Received: 30/06/2013 **Accepted**: 18/08/2013

Abstract

Introduction: Liver X receptor Beta (NR1H3) has a pivotal role in carbohydrate and lipid metabolism and is located in an obesity susceptibility region, and genetic variations in it may play a role in etiology of human obesity. This study aims to assess the association of the LXRβ rs17373080 polymorphism with obesity and related traits. Materials and Methods: A total of 435 unrelated subjects, including 160 obese, 201 overweight and 74 controls randomly selected from Mashhad city, were enrolled in the present case-control study. The anthropometric and biochemical parameters were measured and DNA samples were genotyped by the TaqMan assay. Results: Allelic and genotypic frequencies showed no significant associations with obesity and related traits, even after age and gender adjustment. By logistic regression using a dominant model, the odds ratios for the obesity were: 0.85 (0.46-1.57) for genotype CG and 1.14 (0.48-2.69) for genotype GG, compared with the genotype CC as a reference. The allelic frequency of the LXRβ gene variant in whole population and also in three BMI groups was in the Hardy-Weinberg equilibrium. Conclusions: This study revealed no association between LXRβ rs17373080 polymorphism and the risk of obesity in an Iranian population, suggesting this SNP is not a major contributor to risk of obesity.

Keywords: . Obesity, Liver X receptor-β, rs17373080, BMI, Polymorphism

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]