مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و هفتم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۱۱ ـ ۱ (۱۴۰۴)

مقاله‌ی پژوهشی

همبستگی بین بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در افراد بزرگسال تحت جراحی شکمی

رومینا سادات صبا[۱]، حمیدرضا آقازاده[۱]، آذر دلبرپور[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۲]، دکتر مینا صمصام شریعت[۱]، دکتر مریم زرکش[۲]

۱) گروه بیوشیمی-بیوفیزیک، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده بیولوژی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،
نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول: تهران، ولنجک، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده بیولوژی مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مریم زرکش؛ e-mail: zarkesh@sbmu.ac.ir

چکیده

مقدمه: بافت چربی با متابولیسم انرژی و چاقی در ارتباط است. ژن‌های ***FTO*** و ***IRX3*** از عوامل ژنتیکی مهم در تنظیم چربی و هومئوستاز انرژی هستند. این مطالعه به بررسی همبستگی بین بیان این ژن‌ها در بافت چربی احشایی و زیرجلدی بزرگسالان ایرانی پرداخت. مواد و روش‌ها: نمونه‌های چربی و خون از بیماران تحت جراحی شکمی جمع‌آوری و بیان ژن‌ها با روش **Real-time PCR** سنجیده شد. ارتباط بین بیان این دو ژن با شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی با آزمون اسپیرمن بررسی شد. یافته‌ها: از مجموع ۱۷۶ بیمار (۲۳/۹٪ مرد و ۷۶/۱٪ زن)، بیان نسبی ژن ***IRX3*** در بافت چربی احشایی (۲/۸۶ برابر تغییر) در مقایسه با بافت زیرجلدی (۵/۰۹ برابر تغییر) به‌طور معنی‌داری کاهش داشت (P<۰/۰۰۱). بیان ***FTO*** در بافت زیرجلدی (۲/۳۵ برابر تغییر) نسبت به احشایی (۳/۳۸ برابر تغییر) کاهش معنی‌دار داشت (P=۰/۰۳۹). همبستگی منفی و معنی‌دار بین بیان ***IRX3*** و ***FTO*** در بافت زیرجلدی (r=-۰/۲۷۲، P=۰/۰۰۱)، بین بیان ***IRX3*** احشایی و ***FTO*** زیرجلدی (r=-۰/۳٤٤، P<۰/۰۰۱)، و همچنین بین بیان هر دو ژن در بافت احشایی(P<۰/۰۰۱، r=-۰/۴۳۷) مشاهده شد. بین بیان***IRX3*** زیرجلدی و ***FTO*** احشایی همبستگی معنی‌داری وجود نداشت (r=-۰/۰٦٥، P=۰/٤٦۰). تعامل این دو ژن فقط در بافت زیرجلدی با دور مچ همبستگی معکوس معنی‌داری داشت (P=۰/۰۳۲، r=-۰/۱۹٦) و روندی معکوس با تری‌گلیسرید (P=۰/۰۹۷، r=-۰/۱۳۹) و انسولین (P=۰/۰۷۸، r=-۰/۱۴۸) نیز دیده شد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر موید تنظیم متقابل بین ژن‌های ***IRX3*** و ***FTO*** در بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی است.

واژگان کلیدی: بافت چربی احشایی، بافت چربی زیر جلدی، بیان ژن، ژن *FTO*، ژن *IRX3*

دریافت مقاله: ۱٤۰٤/٤/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰٤/۷/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰٤/۷/۱۹

مقدمه

بافت چربی به عنوان مخزن چربی، نقش کلیدی در تنظیم هومئوستاز چربی و گلوکز دارد. بافت چربی سفید عمدتا در نواحی زیرجلدی و احشایی تجمع می‌یابد.[۱] مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های چربی احشایی نسبت به زیرجلدی، لیپولیز و سنتز چربی بیشتری دارند.[۲]

سازمان جهانی بهداشت چاقی را تجمع غیرطبیعی چربی با خطر برای سلامت تعریف می‌کند.[۳] چاقی به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده و بیش از ٦۰ درصد جمعیت جهان اضافه وزن دارند.[٤] دراین وضعیت، بافت چربی عملکرد طبیعی خود را از دست داده و موجب التهاب، مقاومت به انسولین و بیماری‌هایی مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی‌عروقی و کبد چرب می‌شود.[٥] توزیع چربی، به‌ویژه در ناحیه شکمی، نقش مهمی در ایجاد این اختلالات دارد.[٦]

برخی ژن‌ها، از جمله ژن مرتبط با توده چربی و چاقی(*FTO*)[i]، ارتباط نزدیکی با چاقی و اضافه وزن دارد.[۷]

i-Fat Mass and Obesity-associated

این ژن در ناحیه کروموزومی 16q12.2 قرار دارد وعلاوه بر بافت چربی، در بسیاری از بافت‌ها، به ویژه در مغز و هیپوتالاموس، بیان می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که ژنوتیپ *FTO* ارتباط قوی با ترکیب و وزن بدن دارد.[۸] مطالعات پیشین نشان می‌دهد که برخی از اثرات *ژن FTO* بر وزن بدن به دلیل تاثیر آن بر سطح بیان ژن *IRX3*[i] است.[۹] ژن *IRX3* عضوی از خانواده ژن‌های هوموباکس ایروکویس[ii] است که نقش‌های متعددی در مراحل اولیه رشد عصبی ایفا می‌کند. بیان ژن *IRX3* تحت کنترل توالی های تنظیمی واقع در اینترون ۱ در ژن *FTO* قرار دارد و سطح بیان این ژن در هیپوتالاموس با مصرف کالری و ترکیب بدن مرتبط است.[۱۰]

سمیمو[iii] و همکاران گزارش کردند که پلی‌مورفیسم‌های *FTO* با تنظیم بیان ژن *IRX3* بر سلول‌های چربی تاثیر می‌گذارند که این تنظیم به افزایش چربی و چاقی در انسان، موش و گورخرماهی منجر می‌شود. بیان *IRX3* به طور مثبت با تنظیم توده و ترکیب بدن مرتبط است؛ به طوری‌که در موش‌های فاقد Irx3، کاهش وزن بدن تا ۲۵ درصد یا بیشتر مشاهده شده است که عمدتاً از طریق افزایش نرخ متابولیسم پایه و قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و کاهش توده چربی حاصل می‌شود.[۱۱]

مطالعات نشان داده‌اند که بین *IRX3* و چاقی ارتباط وجود دارد و ممکن است اثرات شناخته‌شده *FTO* بر چاقی ناشی از تأثیر آن بر بیان *IRX3* باشد. با توجه به این‌که مطالعات کمی در این زمینه انجام شده و یا نتایج آن‌ها متناقض بوده است[۱۲] و هم‌چنین مطالعات پیشین بررسی‌های ژنتیکی *FTO* و *IRX3* را در نمونه های خونی یا جمعیت های غیرایرانی انجام داده‌اند و داده‌ای از بیان مستقیم این ژن‌ها در بافت‌های چربی انسان، به‌ویژه در جمعیت ایرانی، وجود ندارد، مطالعه حاضر به بررسی بیان این ژن‌ها و ارتباط بیان این دو ژن در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد بزرگسال تهرانی تحت جراحی شکمی پرداخته است.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه: در این مطالعه مقطعی، بیمارانی که برای انجام جراحی‌های شکمی از جمله ترمیم فتق، التهاب آپاندیس و جراحی‌های مرتبط با چاقی؛ مانند بایندینگ معده و بای پس معده، در بیمارستان‌های سید مصطفی خمینی و خاتم الانبیا (تهران، ایران) بستری شده بودند، انتخاب شدند. این بیماران در گستره سنی ۱۸ تا ٦٥ سال قرار داشتند و بر اساس معیارهای ورود، شامل عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن، دیابت نوع ۲ یا سرطان، عدم مصرف داروهای کاهنده چربی و وزن، عدم بارداری و شیردهی و تمایل به شرکت در مطالعه انتخاب شدند.

به‌منظور بررسی تأثیر موقعیت آناتومیک بر بیان ژن‌های *FTO* و *IRX3*، دو بافت چربی احشایی و زیرجلدی با عملکرد متابولیک متفاوت از هر شرکت‌کننده انتخاب شدند. پیش از نمونه‌گیری، تمامی شرکت‌کنندگان توسط جراح مسئول با اهداف، روش‌ها و مراحل پژوهش به‌طور کامل آشنا شده و توضیحات لازم را به صورت شفاهی دریافت کردند. پس از اطمینان از درک کامل بیماران، رضایت آگاهانه کتبی از هر شرکت‌کننده اخذ گردید. تائید اخلاقی این مطالعه نیز توسط کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی صورت پذیرفت (شماره: IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1403.043).

اندازه‌گیری فشار خون و شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی: در این مطالعه، وزن، قد، اندازه دور کمر و دور باسن افراد شرکت‌کننده اندازه‌گیری شد و نمایه توده بدن (BMI)[iv] با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک افراد نیز اندازه‌گیری و ثبت شد. قبل از عمل جراحی، از تمامی شرکت‌کنندگان پس از ۱۲ تا ١٤ ساعت ناشتا بودن، نمونه خون سیاهرگی جمع‌آوری شد. برای جداسازی سرم، نمونه‌ها سانتریفوژ شده و سرم جدا شده جهت استفاده بعدی برای سنجش شاخص‌های بیوشیمیایی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد. سطوح گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول با کیت‌های تجاری و روش‌های آنزیمی اندازه‌گیری و سطح انسولین با روش ELISA اندازه‌گیری شد؛ ضرایب تغییرات (CV)[v] درون و برون آزمون برای آن‌ها کمتر از ٥ درصد بود.

اندازه‌گیری سطح mRNA ژن‌های FTO و IRX3: نمونه‌های هر دو بافت چربی (۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم از هر کدام) توسط نمونه‌برداری[vi] حین عمل جراحی و تحت بیهوشی

i-Iroquois Homeobox 3
ii-Iroquois Homeobox
iii-Smemo

iv-Body Mass Index
v-Coefficient of Variation
vi-Biopsy Technique

توسط یک جراح متخصص جمع‌آوری و در میکروتیوب‌های عاری از RNAase و DNase حاوی محلول RNAlater (برای جلوگیری از تجزیه mRNA) نگه‌داری شدند. ابتدا RNA تام با استفاده از محلول ترایزول استخراج شد. بررسی کمی و کیفی غلظت و خلوص RNA استخراج شده به ترتیب با استفاده از دستگاه نانودراپ ساخت شرکت ترمو فیشر (ایالات متحده آمریکا)[i] و روش ژل الکتروفورز انجام شد. سپس، DNA مکمل با استفاده از کیت سنتز cDNA ساخته شد. ژن *GAPDH* به عنوان ژن مرجع برای نرمال‌سازی نمونه‌ها انتخاب گردید. توالی پرایمرهای ژن‌های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است. کارایی پرایمرها برای ژن‌های بررسی شده حدود ۰/۹ به دست آمد. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز در زمان واقعی[ii] با استفاده از دستگاه RotorGene 6000 (سیدنی، استرالیا) در حجم‌های ۲۵ میکرولیتری انجام شد. برای هر ژن، نمونه‌ها به صورت تکراری به همراه ژن *GAPDH* و شاهد بدون الگو مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام مراحل آزمایشگاهی qPCR مطابق با دستورالعمل مایک[iii] انجام گردید.[۱۳]

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

در این مطالعه، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱، شیکاگو) انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگرف-اسمیرنوف[iv] ارزیابی گردید. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) و متغیرهای کمی نرمال به صورت میانگین±انحراف معیار و متغیرهای کمی غیرنرمال به صورت میانه و فاصله چارکی (صدک ۲۵ تا صدک ۷۵) گزارش شدند. همبستگی بین بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* و تعامل این ژن‌ها در بافت چربی زیرجلدی و احشایی با شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی با استفاده از آزمون همبستگی اسپیرمن[v] بررسی شد. برای بررسی این‌که آیا BMI به‌عنوان یک متغیر مخدوش‌کننده بر روابط ژنی تأثیر گذاشته است، تحلیل همبستگی جزئی[vi] بین بیان ژن‌های *FTO* و *IRX3* با کنترل BMI انجام شد. برای محاسبه بیان نسبی ژن‌ها از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد.[۱۴]

همچنین، برای مقایسه بیان ژن‌ها در دو بافت احشایی و زیرجلدی هر فرد، از آزمون ویلکاکسون[vii] استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات عمومی و تن‌سنجی شرکت‌کنندگان در مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است. براساس نمایه توده بدنی، افراد در سه گروه قرار داشتند: ٤٠ نفر با وزن طبیعی (نمایه توده بدنی ۲۵-۱۸ کیلوگرم بر مترمربع)، ۳۱ نفر دارای اضافه وزن (نمایه توده بدنی ۳۰-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع) و ۱۰۵ نفر چاق (نمایه توده بدنی بیشتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع). از مجموع ۱۷٦ بیماری که تحت جراحی‌های شکمی قرار گرفتند، ٤۲ نفر (۲۳/۹ درصد) مرد و ۱۳٤ نفر (۷٦/۱ درصد) زن بودند و میانگین سنی آن‌ها ٤۱/٤±۱۳/٦ سال بود.

بیان نسبی ژن *IRX3* در بافت چربی احشایی (۲/۸٦ برابر تغییر) نسبت به بافت چربی زیرجلدی (۵/۰۹ برابر تغییر) به طور معنی‌داری کاهش یافت (P<۰/۰۰۱). در مقابل، بیان نسبی ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی (۲/۳۵ برابر تغییر) نیز در مقایسه با بافت چربی احشایی (۳/۳۸ برابر تغییر) کاهش معنی‌داری نشان داد (P=۰/۰۳۹) (شکل ۱).

همبستگی بیان ژن *IRX3* با ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی به صورت معکوس و معنادار مشاهده شد (P=۰/۰۰۱، r=-۰/۲۷۲). همچنین، بیان ژن *IRX3* در بافت چربی احشایی با بیان ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی همبستگی معکوس و معناداری داشت (P<۰/۰۰۱، r=-۰/۳٤٤). علاوه بر این، بین بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* در بافت چربی احشایی نیز ارتباط معکوس و معناداری وجود داشت (P<۰/۰۰۱، r=-۰/٤۳۷). در مقابل، بیان ژن *IRX3* در بافت چربی زیرجلدی با بیان ژن *FTO* در بافت چربی احشایی همبستگی معناداری نشان نداد (P=۰/٤٦۰، r= -۰/۰٦۵) (شکل ۲).

i-Thermo Fisher Scientific (USA)
ii-Real-time PCR
iii Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments (MIQE)
iv-Kolmogorov–Smirnov
v-Spearman Correlation
vi-Partial Correlation
vii-Wilicoxon

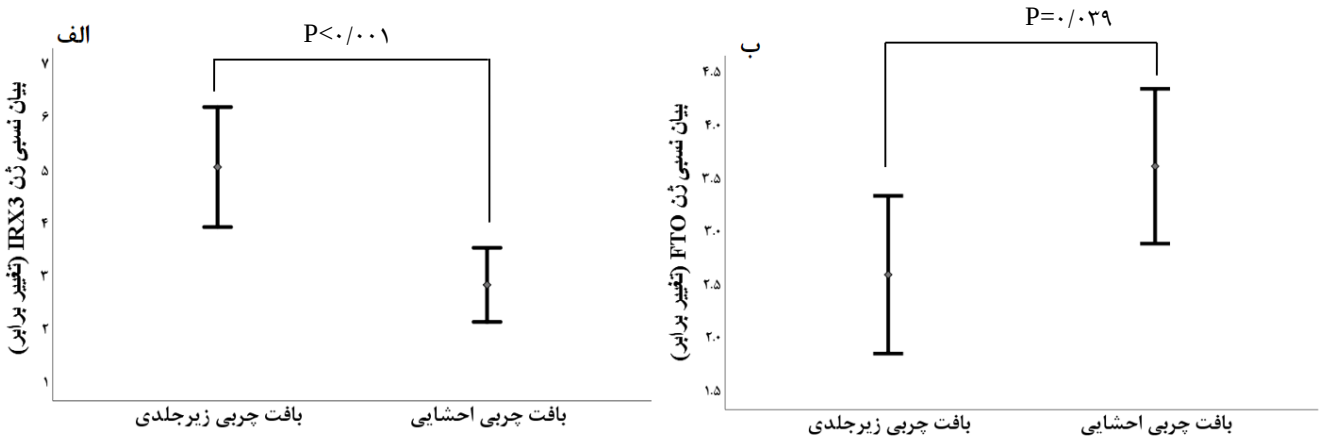
جدول ۱- توالی پرایمرهای ژن‌های مورد مطالعه

نام ژن		توالی پرایمر(۳' → ۵')	طول قطعه پرایمر	دمای ذوب	درصد GC	رفرنس NCBI	طول محصول PCR
FTO	مستقیم	TCTGACCCCCAAAGATGATG	۲۰	۵۶/۸۹	۵۰	>XM_017023654.3	۶۸
	معکوس	CTCGGAGAATTAGTTTAGGATATTTCA	۲۷	۵۷/۰۲	۳۳		
IRX3	مستقیم	CTGTAGTGCCTTGGAAGTGGA	۲۱	۵۹/۶۵	۵۲/۳۸	<NM_024336.3	۱۱۸
	معکوس	CTAGGATGAGGAGAGAGCCGATAA	۲۴	۶۰/۵۷	۵۰		
GAPDH	مستقیم	CTCTCCTCCTGTTCGACAGT	۲۰	۵۸/۴۶	۵۵	>NM_001357943.2	۹۹
	معکوس	CCGTTGACTCCGACCTTCAC	۲۰	۶۰/۶۷	۶۰		

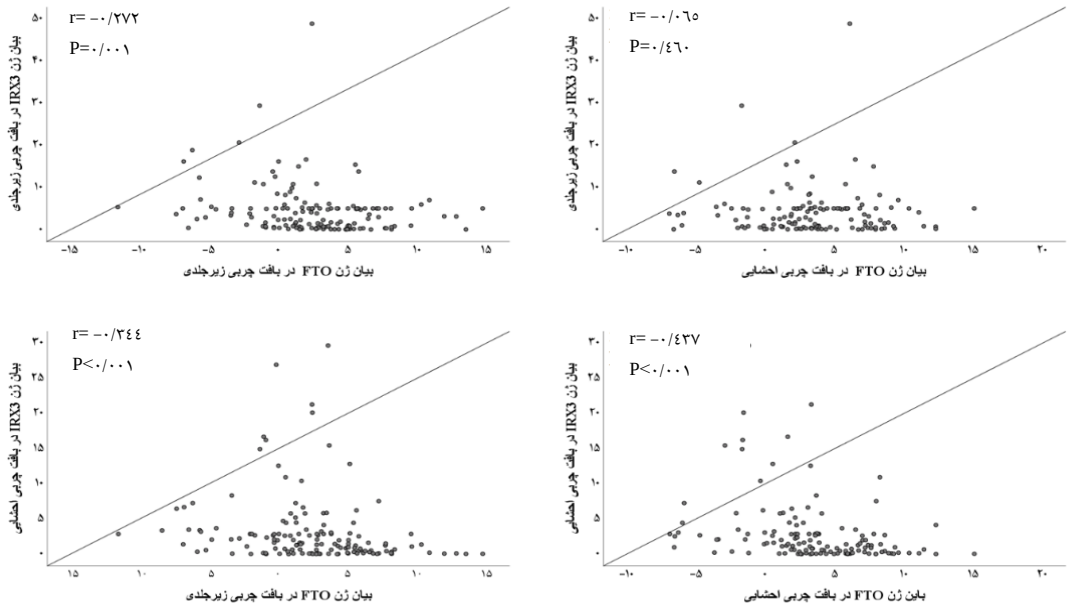
FTO: Fat mass and obesity-associated, IRX3: Iroquois Homeobox 3, GAPDH: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase

جدول ۲- اطلاعات جمعیت شناختی و شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی افراد شرکت‌کننده در مطالعه

متغیرها	تعداد کل افراد=۱۷۶
سن (سال)	۴۱/۴ ± ۱۳/۶
جنس (تعداد مرد/زن)	(۴۲/۱۳۴)
مجموع فعالیت بدنی (معادل متابولیکی بر هفته)	۵۶۷(۱۶۳/۶ ،۱۵۳۱/۸)
کل انرژی رژیم غذایی (کیلو کالری در روز)	۲۷۰۴/۷(۲۱۷۱/۷ ،۳۴۲۰/۷)
کربوهیدرات (درصد از انرژی)	۳۸۲/۵(۳۰۳/۳ ،۴۸۰)
پروتئین (درصد از انرژی)	۹۵/۹(۷۷/۱ ،۱۱۸/۹)
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	۷۷/۵(۷۰،۸۰)
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	۱۲۰(۱۲۰،۱۱۰)
شاخص‌های تن‌سنجی	
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۳۶/۵ (۲۵/۸ ،۴۴/۹)
اندازه دور کمر (سانتی‌متر)	۱۰۸/۵ (۸۷/۸ ،۱۲۶)
اندازه دور باسن (سانتی‌متر)	۱۲۰/۱(۹۸/۵ ،۱۳۸)
نسبت دور کمر به دور باسن (سانتی‌متر)	۰/۹(۰/۸ ،۱)
اندازه دور مچ دست (سانتی‌متر)	۱۸(۱۷ ،۲۰)
شاخص‌های بیوشیمیایی	
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸۹(۷۷ ،۹۶/۹)
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۷۷/۵±۴۱/۱
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۱۰۱ (۶۷/۳ ،۱۴۸/۸)
انسولین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	۸/۴ (۴/۱ ،۱۹/۵)



شکل ۱- بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه در دو بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد شرکت‌کننده؛ الف: بیان نسبی ژن IRX3 و ب: بیان نسبی ژن FTO، نمودار بر اساس میانگین و خطای انحراف از معیار نشان داده شده است.



شکل ۲-نمودار همبستگی بیان ژن‌های IRX3 و FTO در بافت چربی زیرجلدی و احشایی افراد شرکت‌کننده

بیان تعامل ژن‌های *IRX3* و *FTO* فقط در بافت چربی زیرجلدی با اندازه دور مچ به طور معنادار و معکوس همبستگی داشتند (r=-۰/۱۹۶ ،P=۰/۰۳۲). همچنین، این تعامل در بافت چربی زیر جلدی همبستگی معکوس و نزدیک به معناداری با سطح غلظت تری‌گلیسرید (r=-۰/۱۳۹ ،P=۰/۰۹۷) و انسولین (r=-۰/۱۴۸ ،P=۰/۰۷۸) نشان داد (جدول ۳).

نتایج نشان داد که همبستگی منفی بین *FTO* و *IRX3* در بافت چربی احشایی پس از تعدیل BMI همچنان معنی‌دار است (r=-۰/۳۵۰ ،P<۰/۰۰۱)، در مقابل، همبستگی درون‌بافتی در بافت زیرجلدی پس از تعدیل BMI معنی‌دار نبود (r=-۰/۱۳۶ ،P=۰/۰۶۶)، هرچند روندی نزدیک به معنی‌داری مشاهده شد (جدول ضمیمه). این یافته نشان می‌دهد که روابط تنظیمی بین *FTO* و *IRX3* در بافت احشایی مستقل از سطح BMI است و احتمالاً به سازوکارهای بافتی-مولکولی عمیق‌تری وابسته است که در این بافت فعال هستند.

جدول ۳- همبستگی تعامل بیان ژن‌های FTO*IRX3 با شاخص‌های تن‌سنجی و بیوشیمیایی در بافت چربی زیرجلدی و احشایی

شاخص‌ها	تعامل ژن‌های *FTO*IRX3*			
	بافت چربی احشایی		بافت چربی زیرجلدی	
	r*	P-value†	r	P-value
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	−۰/۰۸۱	۰/۳۴۸	−۰/۰۰۴	۰/۹۶۵
اندازه دور کمر (سانتی‌متر)	−۰/۰۷۹	۰/۳۶۴	۰/۰۳۰	۰/۷۲۲
اندازه دور باسن (سانتی‌متر)	−۰/۰۱۹	۰/۸۲۶	۰/۰۳۳	۰/۶۹۹
نسبت دور کمر به دور باسن (سانتی‌متر)	−۰/۰۶۵	۰/۴۵۲	۰/۰۲۴	۰/۷۷۷
اندازه دور مچ دست (سانتی‌متر)	−۰/۰۹۹	۰/۲۹۴	−۰/۱۹۶	۰/۰۳۲
فشارخون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	−۰/۱۱۶	۰/۲۰۵	۰/۰۲۵	۰/۷۸۲
فشارخون سیستولیک (میلی متر جیوه)	−۰/۱۲۱	۰/۱۹۰	−۰/۰۴۷	۰/۶۰۱
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	−۰/۰۵۹	۰/۵۰۰	۰/۰۳۱	۰/۷۱۲
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	−۰/۰۷۳	۰/۴۰۳	−۰/۱۰۹	۰/۱۹۷
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	−۰/۰۴۴	۰/۶۱۵	−۰/۱۳۹	۰/۰۹۷
انسولین (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	−۰/۱۰۶	۰/۲۲۲	−۰/۱۴۸	۰/۰۷۸

*ضریب همبستگی اسپیرمن، †سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ضمیمه- همبستگی بین بیان ژن‌های FTO و IRX3 در بافت‌های چربی زیر جلدی و احشایی پس از تعدیل نمایه توده بدنی

	بیان *FTO* در بافت چربی زیرجلدی	P value	بیان *FTO* در بافت چربی احشایی	P value
بیان *IRX3* در بافت چربی زیرجلدی	−۰/۱۳۶	۰/۰۶۶	−۰/۰۷۱	۰/۲۱۶
بیان *IRX3* در بافت چربی احشایی	−۰/۱۵۹	۰/۰۳۹	−۰/۳۵۰	<۰/۰۰۱

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* و تعامل میان آن‌ها در بافت چربی احشایی و زیرجلدی بزرگسالان تحت عمل جراحی شکمی، بر روی ۱۷۶ بیمار انجام شد. در این مطالعه مقطعی مشخص شد که بیان نسبی ژن *IRX3* در بافت چربی احشایی به طور معناداری کمتر از بیان آن در بافت چربی زیرجلدی است. در مقابل، بیان نسبی ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی نیز به طور معناداری پایین‌تر از میزان بیان این ژن در بافت چربی احشایی گزارش شد. علاوه بر این، نتایج نشان داد که بین بیان ژن *IRX3* و *FTO* در بافت چربی زیرجلدی، همبستگی معکوس و معناداری وجود دارد. همچنین، میان بیان ژن *IRX3* در بافت چربی احشایی و بیان ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی نیز رابطه‌ای معکوس و معنادار مشاهده شد. بیان این دو ژن در بافت چربی احشایی نیز دارای همبستگی معکوس و معنادار بود. با این‌حال، بین بیان ژن *IRX3* در بافت چربی زیرجلدی و بیان ژن *FTO* در بافت چربی احشایی، ارتباط معناداری دیده نشد. تعامل ژن‌های IRX3 و FTO در بافت زیرجلدی با اندازه دور مچ همبستگی معکوس و معنی‌داری داشت.

بررسی جداگانه بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی اهمیت دارد، زیرا این بافت‌ها از نظر آناتومی، عملکرد متابولیک و تنظیمات ژنتیکی تفاوت‌های اساسی دارند. بافت احشایی از نظر متابولیک فعال‌تر است و با سندرم متابولیک ارتباط دارد، در حالی‌که بافت زیرجلدی عمدتاً نقش ذخیره انرژی دارد و اثرات محافظتی از خود نشان می‌دهد.[۵،۱۱] مطالعه هم‌زمان این دو بافت امکان درک بهتر عملکرد ژن‌های

FTO و *IRX3* و شناسایی نشانگرهای زیستی اختصاصی فراهم می‌کند.[۱۵]

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که بیان نسبی ژن *IRX3*در بافت چربی احشایی به طور معنی‌داری کمتر از بیان آن در بافت چربی زیرجلدی است. این کاهش بیان می‌تواند نشان‌دهنده نقش متفاوت این ژن در تنظیم عملکردهای زیست شناختی دو نوع بافت چربی باشد. بافت چربی احشایی به عنوان بافتی فعال تر از نظر متابولیکی شناخته می‌شود و ارتباط قوی‌تری با بیماری‌های متابولیک دارد.[۱۶] کاهش بیان *IRX3* در این بافت ممکن است نشان‌دهنده سازوکارهای تنظیمی خاصی باشد که در پاسخ به شرایط متابولیکی یا التهابی فعال می شوند. این نتایج با مطالعات پیشین هم‌خوانی دارد. مطالعات متعددی نقش ژن *IRX3* را در تنظیم وزن بدن و متابولیسم چربی بررسی کرده‌اند. برای مثال، ژانگ[i] و همکاران نشان دادند که افزایش بیان *IRX3* در سلول‌های چربی قهوه‌ای و بژ موش‌ها باعث افزایش گرمازایی، افزایش متابولیسم انرژی و کاهش توده چربی می‌شود.[۱۷] همچنین، راگوین[ii] و همکاران گزارش دادند که ناک‌اوت *IRX3* در سلول‌های پانکراس موجب کاهش فعالیت سلول‌های α و β و کاهش ترشح انسولین می‌شود که نقش مهمی در تنظیم لیپوژنز و متابولیسم گلوکز دارد.[۱۸]دانکل[iii] و همکاران بیان بیش از حد *IRX3* را در بافت چربی زیرجلدی بیماران پس از جراحی چاقی مشاهده کردند و آن را به عنوان نشانگری برای تغییر وزن معرفی نمودند.[۱۹] علاوه بر این زو[iv] و همکاران در مدل‌های انسانی و موشی نشان دادند که *IRX3* در فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید افزایش یافته و کاهش بیان آن موجب اختلال در این فرآیند می شود، که اهمیت این ژن را در حفظ گرمازایی و تنظیم انرژی در بافت چربی بژ تأیید می‌کند.[۲۰] این یافته‌ها به طور کلی نقش کلیدی *IRX3* را در متابولیسم انرژی و تنظیم وزن بدن برجسته می سازند. با توجه به نقش کلیدی *IRX3* در فرآیند قهوه ای شدن بافت چربی و تنظیم متابولیسم انرژی، این ژن می‌تواند هدف مناسبی برای مداخلات درمانی ضد چاقی باشد. با این‌حال، یافته‌های متناقض و تفاوت‌های بیان ژنی در بافت‌های مختلف چربی نشان می‌دهد که اثرات *IRX3* ممکن است به شدت تحت تأثیر پس‌زمینه ژنتیکی و محیطی فرد باشد.

در مطالعه حاضر، بیان نسبی ژن *FTO* در بافت چربی احشایی بیشتر از زیرجلدی بود. ژن *FTO* به عنوان یکی از ژن های مرتبط با چاقی و تنظیم وزن بدن شناخته شده است و نقش آن در متابولیسم انرژی و تنظیم اشتها مورد توجه قرار گرفته است.[۲۱] تفاوت در بیان این ژن بین دو نوع بافت چربی می تواند نشان دهنده تفاوت در نقش عملکردی آن باشد؛ به طوری که *FTO* ممکن است در بافت چربی احشایی که بیشتر در فرآیندهای التهابی و متابولیکی دخیل است، فعال‌تر باشد. مطالعات نشان می‌دهند که ژن *FTO* با تأثیر بر بیان ژن *IRX3* می‌تواند به طور غیرمستقیم در تنظیم اشتها و متابولیسم نقش داشته باشد. افزایش بیان *IRX3* که تحت تأثیر تغییرات *FTO* قرار می‌گیرد، ممکن است به افزایش تمایل به ذخیره چربی و چاقی منجر شود.[۲۲]

یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهد که بین بیان ژن *IRX3* و ژن *FTO* در بافت چربی همبستگی معکوس و معنی‌داری وجود دارد. این نتیجه بیانگر آن است که افزایش بیان یکی از این ژن ها با کاهش بیان دیگری همراه است، که می تواند نشان دهنده تنظیم متقابل یا مسیرهای تنظیمی متفاوت این دو ژن در بافت چربی زیرجلدی باشد. علاوه بر این، بیان ژن *IRX3*در بافت چربی احشایی نیز با بیان ژن *FTO* در بافت چربی زیرجلدی ارتباط معکوس و معناداری داشت. این یافته جالب توجه است، زیرا نشان می دهد که تعامل بین این دو ژن تنها محدود به یک نوع بافت چربی نیست بلکه ممکن است در ارتباط بین بافت های مختلف چربی نیز نقش داشته باشد. این ارتباط بین بافت‌های مختلف می‌تواند به سازوکارهای پیچیده تنظیم بیان ژنی و اثرات فراگیر آن‌ها اشاره کند. همچنین، همبستگی معکوس و معنی‌دار بین بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* در بافت چربی احشایی نشان می‌دهد که این دو ژن در این نوع بافت نیز به طور متقابل تنظیم می‌شوند. جالب آن است که تعامل *FTO-IRX3* در بافت چربی احشایی، نه زیرجلدی، پس از کنترل BMI نیز پایدار ماند، که بر نقش ویژه این بافت در مسیرهای مولکولی چاقی و مقاومت به انسولین تأکید می‌کند. از سوی دیگر، عدم مشاهده همبستگی معنی دار بین بیان ژن *IRX3* در بافت چربی زیرجلدی و بیان ژن *FTO* در بافت چربی احشایی نشان می دهد که این ارتباط ممکن است جهت‌دار باشد و یا تحت تأثیر عوامل محیطی و زیست-

i-Zhang
ii-Ragvin
iii-Dankel
iv-Zou

شناختی متفاوتی قرار گیرد که نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تعامل بیان ژن‌های *IRX3* و *FTO* در بافت چربی زیرجلدی به طور معکوس و معناداری با اندازه دور مچ ارتباط دارد و همچنین همبستگی معکوس و نزدیک به معنی‌داری با سطح تری‌گلیسرید و انسولین نشان داد. این نتایج حاکی از نقش احتمالی این تعامل ژنی در تنظیم توزیع چربی، متابولیسم لیپیدها و حساسیت به انسولین است که در مطالعات بزرگ‌تر قابل بررسی دقیق‌تر خواهد بود.

مطالعات متعددی به بررسی نقش ژن های *FTO* و *IRX3* در چاقی و متابولیسم آن پرداخته‌اند. لندگرف[i] و همکاران ارتباط بین واریانت های ژن *FTO*، بیان *IRX3* در بافت چربی زیرجلدی و BMI کودکان را بررسی کردند و دریافتند که در نمونه خون کودکان لاغر حامل واریانت‌های خطر *FTO*، بیان *IRX3* افزایش یافته و با BMI رابطه معکوس دارد، که نقش محافظتی این ژن را نشان می دهد.[۹] دعایی[ii] و همکاران در دو مطالعه جداگانه، تأثیر مداخلات سبک زندگی و مصرف ماکرومغذی‌ها را بر بیان ژن‌های *FTO* و *IRX3* و نقش ژنوتیپ *FTO* در نمونه خون نوجوانان چاق بررسی کردند؛ نتایج نشان داد که مداخلات سبک زندگی باعث کاهش بیان *FTO* و افزایش *IRX3* می‌شود و مصرف کربوهیدرات و پروتئین بر بیان این ژن‌ها و تعامل آن‌ها با ژنوتیپ *FTO* تأثیر دارد.[۲۳،۲۴] مرور نظام‌مند دعایی و همکاران نیز نقش واسطه‌ای *IRX3* در اثرات ژن *FTO* بر متابولیسم و چاقی را تأیید کرد.[۲۵] مطالعه نوواچکا-وشوک[iii] و همکاران در مدل موشی نشان داد که رژیم غذایی بیان ژن‌های *FTO* و *IRX3* را تغییر می‌دهد، اما تغییرات اپی‌ژنتیکی متیلاسیون DNA کوتاه‌مدت مشاهده نشد.[۲۶] این مطالعات نشان می‌دهد که ژن های *FTO* و *IRX3* به طور پیچیده و تعاملی در تنظیم وزن بدن و متابولیسم انرژی نقش دارند و تأثیر عوامل ژنتیکی، محیطی و سبک زندگی بر بیان و عملکرد آن ها اهمیت ویژه‌ای دارد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که الگوی بیان ژنی در بافت‌های چربی متفاوت است و این امر می‌تواند منعکس‌کننده اختلافات عملکردی بین بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی باشد.

ژن *FTO* به عنوان یک دی متیلاز وابسته به یون فروس[iv] (Fe^{2+}) و ۲-اکسوگلوتارات[v] عمل می کند که عمدتاً سوبستراهای RNA مانند N^6-متیل آدنوزین را هدف قرار می‌دهد. این پروتئین علاوه بر نقش تنظیمی پس از رونویسی[vi]، به عنوان یک مهارکننده رونویسی نیز فعالیت کرده و با اتصال به پروموتر خودش، بیان ژن *FTO* را به صورت خودتنظیمی مهار می‌کند. این فرایند به حضور Fe^{2+} حساس است، به طوری‌که افزایش غلظت Fe^{2+} باعث جدا شدن *FTO* از پروموتر و افزایش بیان آن می‌شود.[۲۷] در شرایط آسیب شناختی؛ مانند چاقی ناشی از رژیم پرچرب، اختلال در این سازوکار خودتنظیمی منجر به بیان ناپایدار *FTO* در هیپوتالاموس و اختلال در هومئوستاز وزن بدن می‌شود.[۲۸] از سوی دیگر، *IRX3* یک عامل رونویسی است که در درجه اول در توسعه دستگاه عصبی مرکزی و تنظیم دستگاه هدایت قلبی نقش دارد. علاوه بر نقش‌های توسعه‌ای آن، *IRX3* در سلول‌های اندوتلیال میکرو عروقی انسان، با تنظیم بیان ژن‌هایی مانند *Gja5*[vii]، در حفظ ارتباطات بین‌سلولی و عملکرد عروقی نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که *IRX3* از طریق القای Gja5، اثرات پروآنژیوژنیک (تشکیل عروق جدید) ایفا می‌کند و به همین ترتیب در فرآیندهای تنظیمی بافتی عروقی مشارکت می‌نماید.[۲۹] تمرکز مطالعات گذشته عمدتا بر نمونه‌های خونی یا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بود، اما داده‌های ما نشان می‌دهد که در جمعیت ایرانی، این تعامل به‌صورت بافت-اختصاصی و مستقل از ژنوتیپ خونی عمل می کند. برای نخستین بار در جمعیت ایرانی (بزرگسال غیردیابتی)، بیان مستقیم این ژن‌ها در بافت‌های چربی، محل اصلی عملکرد متابولیک آن‌ها، اندازه‌گیری شد. با این‌حال، چندین محدودیت نیز در فرآیند انجام تحقیق وجود داشت که می‌توانند بر تفسیر و تعمیم‌پذیری یافته‌ها تأثیرگذار باشند. مقطعی بودن طرح مطالعه یکی از نقاط ضعف آن محسوب می‌شود، زیرا قادر به تشخیص رابطه علت و معلولی بین بیان ژن و متغیرهای متابولیک نیست. علاوه بر این، عدم تعدیل دقیق برخی عوامل مداخله گر مانند سابقه بیماری، دارو، رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی نیز می‌تواند به عنوان یک محدودیت در تفسیر نتایج

i-Landgraf
ii-Doaei
iii-Nowacka-Woszuk

iv-Ferrous
v-2-oxoglutarate
vi-Post-transcriptional
vii-Gap Junction Protein Alpha 5

در نظر گرفته شود. مطالعات آینده با نمونه‌های بزرگ‌تر و بررسی‌های عملکردی دقیق‌تر، می‌تواند نقش تعامل ژن‌ها در تنظیم متابولیسم چربی و انسولین را روشن‌تر کند و کاربردهای بالینی آن‌ها را مشخص سازد و به توسعه راهکارهای درمانی هدفمند در بیماری‌های متابولیک بیانجامد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که ژن‌های *IRX3* و *FTO* الگوهای متفاوتی از بیان در بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی دارند و بین آن‌ها همبستگی‌های منفی قابل توجهی وجود دارد. در بافت چربی زیرجلدی، تعامل بیان این ژن‌ها با دور مچ همبستگی معکوس داشت و روندی نزدیک به معناداری با تری‌گلیسرید و انسولین نیز مشاهده شد؛ که احتمال دخالت آن‌ها در مسیرهای متابولیسم انرژی را تقویت می‌کند. با توجه به نقش شناخته شده ژن *FTO* در تنظیم وزن بدن و ژن *IRX3* در مسیرهای متابولیکی مرتبط با چاقی، تعامل بین این دو ژن در بافت چربی زیرجلدی می‌تواند به عنوان یک سازوکار تنظیمی مهم در کنترل تجمع چربی و متابولیسم گلوکز مطرح شود.

سپاسگزاری: این طرح با کد ۰۳-۴۳۰۰۷۹۴۲ توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تصویب و حمایت مالی شد. همچنین، از همکاری و همراهی کلیه عزیزانی که در اجرای بهتر این تحقیق نقش داشته‌اند، صمیمانه سپاس‌گزاریم.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود نداشته است.

References

1. Guerreiro VA, Carvalho D, Freitas P. Obesity, adipose tissue, and inflammation answered in questions. J Obes 2022; 2022: 2252516.
2. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol 2021; 320: C375-c91.
3. World Health Organization. ProMED-mail website. Available from: URL: .www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Accessed 19 March 2020.
4. World Health Organization. Overweight and obesity. 2020. Available from: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
5. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. N Engl J Med 2015; 373: 895-907.
6. Chait A, Den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 22.
7. Huang C, Chen W, Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases. Genes Dis 2023; 10: 2351-65.
8. Kalantari N, Keshavarz Mohammadi N, Izadi P, Doaei S, Gholamalizadeh M, Eini-Zinab H, et al. A haplotype of three SNPs in FTO had a strong association with body composition and BMI in Iranian male adolescents. PLoS One 2018; 13: e0195589.
9. Landgraf K, Scholz M, Kovacs P, Kiess W, Körner A. FTO obesity risk variants are linked to adipocyte IRX3 expression and BMI of children-relevance of FTO variants to defend body weight in lean children? PloS One 2016; 11: e0161739.
10. Gholamalizadeh M, Doaei S, Akbari ME, Rezaei S, Jarrahi AM. Influence of fat mass-and obesity-associated genotype, body mass index, and dietary intake on effects of iroquois-related homeobox 3 gene on body weight. Chin Med J 2018; 31: 2112-3.
11. Smemo S, Tena JJ, Kim K-H, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gómez-Marín C, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. Nature 2014; 507: 371-5.
12. Gholamalizadeh M, Jarrahi AM, Akbari ME, Rezaei S, Doaei S, Mokhtari Z, et al. The possible mechanisms of the effects of IRX3 gene on body weight: an overview. Arch Med Sci Atheroscler Dis 2019; 4: e225-e30.
13. SA B. The MIQE guidelines: Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. Clin Chem 2009; 55: 611-22.
14. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT method. Methods 2001; 25: 402-8.
15. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet 2022; 23: 120-33.
16. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Mol Aspects Med 2013; 34: 1-11.
17. Zhang Z, Wu Q, He Y, Lu P, Li D, Yang M, et al. IRX3 Overexpression Enhances Ucp1 Expression In Vivo. Front Endocrinol 2021; 12: 634191.
18. Ragvin A, Moro E, Fredman D, Navratilova P, Drivenes Ø, Engström PG, et al. Long-range gene regulation links genomic type 2 diabetes and obesity risk regions to HHEX, SOX4, and IRX3. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107: 775-80.
19. Dankel SN, Fadnes DJ, Stavrum AK, Stansberg C, Holdhus R, Hoang T, et al. Switch from stress response to homeobox transcription factors in adipose tissue after profound fat loss. PLoS One 2010; 5: e11033.
20. Zou Y, Lu P, Shi J, Liu W, Yang M, Zhao S, et al. IRX3 Promotes the Browning of White Adipocytes and Its Rare Variants are Associated with Human Obesity Risk. EBioMedicine 2017; 24: 64-75.
21. Melhorn SJ, Askren MK, Chung WK, Kratz M, Bosch TA, Tyagi V, et al. FTO genotype impacts food intake and corticolimbic activation. Am J Clin Nutr 2018; 107: 145-54.
22. Smemo S, Tena JJ, Kim K-H, Gamazon ER, Sakabe NJ, Gómez-Marín C, et al. Obesity-associated variants

within FTO form long-range functional connections with IRX3. Nature 2014; 507: 371-5.
23. Doaei S, Kalantari N, Izadi P, Salonurmi T, Mosavi Jarrahi A, Rafieifar S, et al. Changes in FTO and IRX3 gene expression in obese and overweight male adolescents undergoing an intensive lifestyle intervention and the role of FTO genotype in this interaction. J Transl Med 2019; 17: 176.
24. Doaei S, Kalantari N, Izadi P, Salonurmi T, Jarrahi AM, Rafieifar S, et al. Interactions between macro-nutrients' intake, FTO and IRX3 gene expression, and FTO genotype in obese and overweight male adolescents. Adipocyte 2019; 8: 386-91.
25. Doaei S, gholamalizadeh M, Jarrahi AM, Badakhanian M, Najafi R. The IRX3 gene; the missing link between the fto gene and obesity. Clin Nutr 2018; 37: S266-S7.
26. Nowacka-Woszuk J, Pruszynska-Oszmalek E, Szydlowski M, Szczerbal I. Nutrition modulates Fto and Irx3 gene transcript levels, but does not alter their DNA methylation profiles in rat white adipose tissues. Gene 2017; 610: 44-8.
27. Kuschman HP, Palczewski MB, Hoffman B, Menhart M, Wang X, Glynn S, et al. Nitric oxide inhibits FTO demethylase activity to regulate N(6)-methyladenosine mRNA methylation. Redox Biol 2023; 67: 102928.
28. Liu SJ, Tang HL, He Q, Lu P, Fu T, Xu XL, et al. FTO is a transcriptional repressor to auto-regulate its own gene and potentially associated with homeostasis of body weight. J Mol Cell Biol 2019; 11: 118-32.
29. Scarlett K, Pattabiraman V, Barnett P, Liu D,Anderson LM. The proangiogenic effect of iroquois homeobox transcription factor Irx3 in human microvascular endothelial cells. J Biol Chem 2015; 290: 6303-15.

Original Article

Correlation between *IRX3* and *FTO* Gene Expression in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue in Adults Undergoing Abdominal Surgery

Saba RS[1], Aghazadeh HR[1], Delbarpour A[2], Hedayati M[2], Samsam Shariat M[1], Zarkesh M[2]

[1]Department of Biochemistry-Biophysics, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, [2]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Molecular Biology, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: zarkesh@sbmu.ac.ir

Received: 02/07/2025 **Accepted**: 11/10/2025

Abstract

Introduction: Adipose tissue is associated with energy metabolism and obesity. FTO and IRX3 genes are important genetic factors in lipid regulation and energy homeostasis. This study investigated the correlation between the expression of these genes in visceral and subcutaneous adipose tissue in Iranian adults. Materials and Methods: Fat and blood samples were collected from patients undergoing abdominal surgery, and gene expression was measured by Real-time PCR. Their relationship between their anthropometric and biochemical indices was examined by the Spearman test. Results: Of a total of 176 patients(23.9% male and 76.1% female), the relative expression of IRX3 gene in visceral adipose tissue (2.86-fold change) was significantly reduced compared to subcutaneous tissue(5.09-fold change, P<0.001), but FTO expression in subcutaneous tissue(2.35-fold change) was significantly reduced compared to visceral (3.38-fold change, P=0.039). A significant negative correlation was observed between IRX3 and FTO in subcutaneous tissue(r=-0.272, P=0.001), between visceral IRX3 and subcutaneous FTO(r=-0.344, P<0.001), and also between both genes in visceral tissue(r=-0.437, P<0.001), but there was no significant correlation between subcutaneous IRX3 and visceral FTO (r=0.065, P=0.460). The interaction between IRX3 and FTO, observed only in subcutaneous tissue, showed a significant inverse correlation with wrist circumference (r=0.196, P=0.032) and an inverse trend with triglycerides (r=0.139, P=0.097) and insulin (r=0.148, P=0.078). Conclusion: The results of the present study indicate a complex interaction and possibly mutual regulation between the IRX3 and FTO genes in visceral and subcutaneous adipose tissues.

Keywords: Visceral adipose tissue, Subcutaneous adipose tissue, Gene expression, *FTO* gene, *IRX3* gene