

بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن PPAR γ 2 با چاقی در جمعیت 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: PPAR- γ 2 (Peroxisome Proliferators Activated Receptor) عضو 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- γ 2 در افراد ایرانی مبتلا به چاقی می‌باشد.

روش‌ها: تعداد ۷۸ نفر داوطلب مبتلا به چاقی با BMI > ۳۰ kg/m² و FBS < ۱۲۶ mg/dl به همراه ۷۸ فرد سالم با BMI < ۳۰ kg/m² و FBS < ۱۲۶ mg/dl که مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ نبودند، طی یک مطالعه مورد شاهدهی انتخاب شدند و از نمونه‌های خون کامل آن‌ها، استخراج DNA صورت گرفت. ژن PPAR- γ 2 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- γ 2 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 در گروه کنترل ۹۱/۱ و در گروه چاق ۸۳/۳ بود. در گروه چاق بین میزان قند خون ناشتا و BMI با ژنوتیپ‌ها ارتباط معنی داری وجود داشت. افراد ناقل آلل G، قند خون ناشتای کمتر و BMI بالاتری داشتند. مقایسه فراوانی ژنوتیپ‌های PPAR- γ 2 در گروه چاق با گروه کنترل با استفاده از آزمون X² انجام گردید و مشاهده گردید که بین چاقی با پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR- γ 2 ارتباط معنی داری وجود داشت (P= ۰۲۵/۰ و X²=۵/۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR- γ 2 با چاقی رابطه دارد و داشتن آلل G (آلانین) با افزایش BMI و کاهش قند خون ناشتا مرتبط است.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم PPAR- γ 2، PCR-RFLP، چاقی

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

۲- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، 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

مقدمه

مطالعه به صورت مورد-شاهدی انجام گردید. گروه شاهد افراد سالمی بودند که چاق نبوده و دیابت نوع ۲ نیز نداشتند ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ، $FBS < 126 \text{ mg/dl}$). گروه مورد افرادی با $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ و $FBS > 126 \text{ mg/dl}$ بودند و از تمامی شرکت کنندگان پس از توضیحات لازم در خصوص مطالعه، رضایت نامه کتبی اخذ گردید. با اندازه گیری 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، تری گلیسرید و قند خون ناشتا به وسیله دستگاه اتوآنالیزر هیتاچی اندازه گیری گردید.

استخراج DNA ژنومی

ابتدا گلوله های قرمز نمونه ها تحت اثر Lysis Buffer (2M Tris - Hcl PH=7.5, 1M MgCl2) لیز و از محیط حذف گردید و سپس DNA گلوله های سفید توسط روش نمک اشباع 5M NaCl استخراج و پس از بررسی کمی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر، در ۲۰-درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

PCR

هر محلول PCR حاوی $20 \mu\text{l}$ شامل 10 x PCR Buffer، Tag polymerase، dNTP 10 mM، MgCl2 50mM، و جفت پرایمرهای رفت و برگشت: $F = 5'$ و $R = 3'$ GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGG AATCGCTTCCG بود. به هر لوله از DNA ژنومی

اضافه و سپس به دستگاه ترموسایکلر Eppenderohff منتقل گردید. شرایط PCR شامل مراحل زیر بود:

- ۱- مرحله دناتوراسیون ابتدایی ۵ min و 95°C ،
- ۲- مرحله دناتوراسیون ۱ min و 95°C ،
- ۳- مرحله Annealing ۱ min و 56°C ،
- ۴- مرحله Extension ۱ min و 72°C مراحل ۲ تا ۴، ۳۰ سیکل تکرار می شد
- ۵- مرحله Final Extension ۱۰ min و 72°C

دیابت، چاقی و آترواسکلروز از علل اصلی بیماری های قلب و عروق و مرگ و میر ناشی از آنها هستند. عوامل مختلفی در ایجاد این عوارض دخیلند که یکی از آنها PPARs^۱ می باشد. مطالعات نشان می دهند که PPARs نقش مهمی در این فرایندهای پاتولوژیک ایفا می نمایند [۲،۱]. PPARs عضوی از خانواده بزرگ گیرنده های هسته ای می باشند و بیان ژن را در پاسخ به لیگاند مناسب تنظیم می کنند. 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^۲ عمل می نمایند. این کمپلکس هترو دیمر با اتصال به عناصر پاسخ به DNA، PPRE^۳ در پروموتور ژن های هدف رونویسی از ژن های مذکور را تنظیم می نمایند [۳،۱]. PPAR- γ یک عامل رونویسی فعال شده به وسیله لیگاند می باشد و در سه ایزوفرم $\gamma 1$ - $\gamma 2$ - $\gamma 3$ بیان می شود و همه این ایزوفرم ها از یک ژن به وسیله اسپلایزینگ ساخته می شوند [۳]. PPAR- $\gamma 2$ اکثراً در بافت چربی بیان می شود در حالی که ایزوفرم $\gamma 1$ در بافت های گوناگون بیان می شود. PPAR- $\gamma 2$ نقش مهمی در تمایز آدیپوسیت ها ایفا می نماید و هم چنین بیان آنزیم های کلیدی در متابولیسم لیپید شامل لیپو پروتین لیپاز و پروتین های انتقال دهنده اسید چرب و لیپاز حساس به هورمون و حساسیت به انسولین را تنظیم می کند [۴].

موتاسیون گوانین به جای سیتوزین در کدون ۱۲ اگزون B ژن PPAR- $\gamma 2$ منجر به جایگزینی آلانین به جای پرولین و ایجاد پلی مورفیسم Pro12Ala می گردد [۴-۶]. در این مطالعه ارتباط پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR- $\gamma 2$ با چاقی بررسی گردید.

روش ها

افراد مورد نظر از شرکت کنندگان در طرح مونیکا (Monica) و زیر نظر متخصصین غدد انتخاب شدند.

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

میانگین \pm انحراف معیار و متغیرهای 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- $\gamma 2$ با وجود چاقی، نسبت شانسی (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

در این 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

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

RFLP

۳ μ l از محصول PCR تحت اثر هضم با ۱۰U آنزیم Bstul (Fermentase) در حرارت ۳۷°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 آگاروز فقط حاوی قطعات ۲۷۰ bp باشد، نشانه وجود ژنوتیپ C و اگر نمونه‌ها حاوی قطعات ۲۲۷، ۴۳، ۲۷۰ و ۲۲۷، ۴۳ bp باشد، نشانه وجود ژنوتیپ GC و اگر حاوی ۲۲۷، ۴۳ bp باشد نشانه وجود ژنوتیپ GG می‌باشد.

نحوه تجزیه و تحلیل اطلاعات

داده‌ها پس از 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 و تحلیل قرار گرفتند. متغیرهای کمی با

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

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

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

* در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$)

** در مقایسه، از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$)

† n=۷۸، فرد داوطلب

قطعات حاصل پس از الکتروفورز روی ژل آگاروز ۲/۵٪ به شرح زیر بود: یک قطعه با طول ۲۷۰ bp نمایانگر ژنوتیپ C سه قطعه با طول ۲۲۷, ۴۳, ۲۷۰ bp نمایانگر ژنوتیپ GC و دو قطعه با طول ۲۲۷, ۴۳ bp 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 متغیرهای 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 ($P=0/001$) و BMI بیشتر ($P=0/033$) و فشار خون دیاستولیک کمتری ($P=0/044$) داشتند.

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. به دلیل فراوانی کم ژنوتیپ GG در هر دو گروه این ژنوتیپ به صورت تلفیق با GC مقایسه گردید (جدول ۱). توزیع پلی مورفیسم‌ها در گروه بیماران چاق و افراد شاهد از نظر آماری با یکدیگر اختلاف معنی داری داشتند. ($P=0/022$)

در برآورد خطر ابتلا به چاقی در حضور پلی مورفیسم GC نسبت به پلی مورفیسم CC، نسبت شانس خام برابر بود با $OR=2/45$ (فاصله اطمینان ۱/۰۶-۵/۸۹). این میزان پس از مدل‌سازی رگرسیون لجستیک و کنترل برای متغیرهای سن و جنس نیز همچنان معنی دار بود: نسبت شانس تطبیق داده شده ۲/۱۳ بود ($OR=2/13$)، فاصله اطمینان ۱/۰۰-۴/۹۸.

پس از تکثیر قطعات مورد نظر در اگزون B ژن PPAR- $\gamma 2$ و بریده شدن این قطعات تحت اثر آنزیم Bstul، الگوی

جدول ۲- مقایسه متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در گروه کنترل به تفکیک ژنوتیپ داده‌ها

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

* در مقایسه، از نظر آماری معنی دار بود ($P<0/05$)

** در مقایسه، از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$)

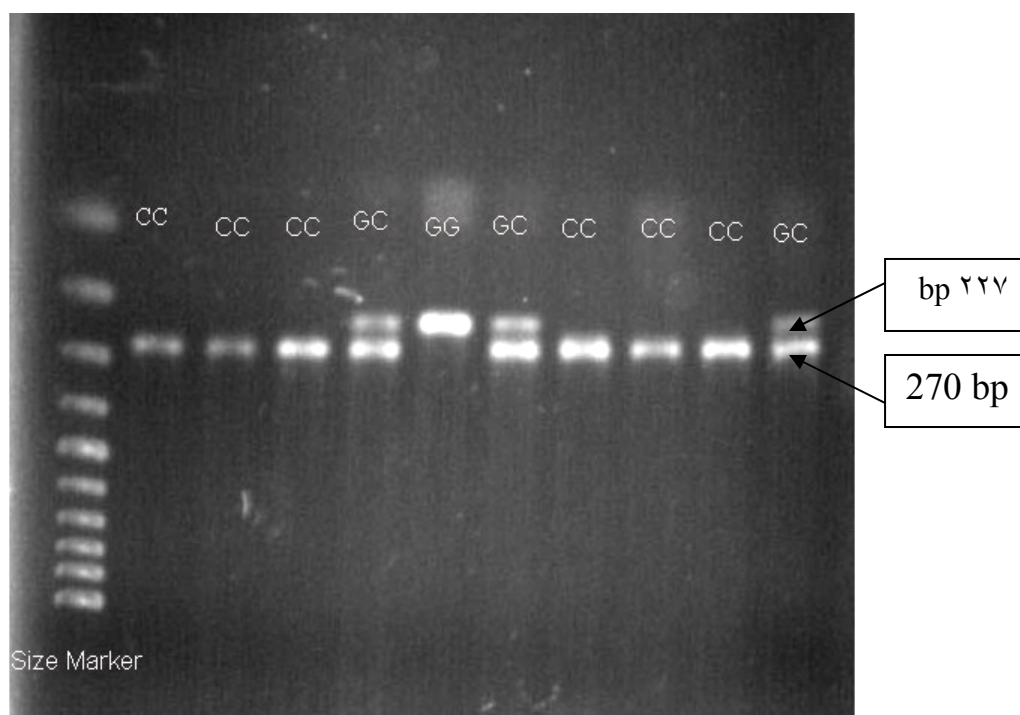
† مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار هستند.

†† n=78، فرد داوطلب

جدول ۳- مقایسه متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی در گروه چاق، به تفکیک ژنوتیپ

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

* در مقایسه، از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$)
 ** در مقایسه، از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$)
 † 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

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 می‌باشد و نگرانی‌هایی 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 پلی مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR- γ 2 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 می‌باشد ($P=0/003$). در مطالعاتی که توسط Ghousiani و همکاران روی قفقازی‌های فرانسوی و Tai و همکاران در جمعیت اندونزیایی انجام دادند، ارتباط معنی داری 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 پیم، Tavors و همکاران در جمعیت برزیلی، Fornage و همکاران در جمعیت کره‌ای و Mori و همکاران در جمعیت ژاپنی ارتباط معنی داری مشاهده نکردند [۱۱-۱۴].

تصور می‌شود که کاهش فعالیت رونویسی PPAR- γ 2 در ناقلین آلل G منجر به کاهش لیپولیز در بافت چربی و کاهش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد می‌شود. 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 می‌شود. 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 معنی داری بدست آمد بدین ترتیب که افراد دارای ژنوتیپ BMI GC 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 Ghousiani و همکاران در جمعیت فرانسوی بدست آمد که مشابه با مطالعه حاضر می‌باشد [۹، ۱۰، ۱۳، ۱۷].

در مطالعات Rhee، Mori، Tavors، Vacaro و همکاران ارتباط معنی داری بدست نیامد [۱۲، ۱۴، ۱۸، ۱۹] ولی در همه آنها افراد دارای ژنوتیپ GC میزان BMI بالاتری داشتند. بنابراین می‌توان 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 معنی داری 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 معنی داری وجود دارد و هم‌چنین Masud در مطالعه متاآنالیزی که انجام داد نتیجه گرفت که در افراد با $BMI \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ ، ناقلین آلل G، BMI بالاتری دارند. نتایج مطالعه مذکور شبیه نتایج مطالعه حاضر بود. در حالیکه نتایج حاصل از مطالعه Ghousiani 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 پلی مورفیسم Pro12Ala در استعداد ابتلا به چاقی تاثیر گذار است و این پلی مورفیسم 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

یافته‌ها در این مطالعه نشان می‌دهد که فراوانی آلل G در گروه کنترل شبیه به جمعیت هندوهای پیما [۱۱] می‌باشد، ولی در گروه چاق فراوانی آلل G 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 به طوری که اگر نسبت اسیدهای 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 وقتی که این نسبت بالا باشد، نتیجه معکوس می‌گردد [۲۴،۲۳].

به طور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم Pro12Ala ژن PPAR- γ 2 با چاقی ارتباط دارد و داشتن آلل G با افزایش BMI و کاهش قند خون ناشتا پیوستگی دارد.

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 شانسن (Odds Ratio) در آنها $OR=2/358$ (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 نیورد. 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 معنی داری بین این پلی‌مورفیسم و چاقی بدست آوردند که شبیه نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌باشد [۲۰، ۱۷].

مآخذ

- Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferators-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999 ; 20: 649- 688.
- Stumvoll M, Haring .The peroxisome proliferators-activated receptor γ 2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341-2347.
- Gurnell M .PPAR γ and metabolism: insights from the study of human genetic variants. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 267-277.
- 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.
- Stumvoll M , Wahl H , Loblein K , Becker R , Machicao F , Jacob S and et al . Pro12Ala Polymorphism in the Peroxisome Proliferators-Activated Receptor- γ 2 Gene Is Associated with Increased Antilipolytic Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2001; 50: 876-881.
- 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.
- حشمت رامین ، فخرزاده حسین ، پور ابراهیم رسول . ارزیابی وضعیت چاقی و افزایش وزن والگوی تغییرات آن‌ها در جمعیت ۲۵-۶۴ ساله ساکن پایگاه تحقیقات جمعیت دانشگاه علوم پزشکی تهران. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۲؛ ۳: ۶۳-۷۰.
- Hills parizkova J. *Childhood obesity: prevention and treatment*, 1st ed, CRC press LLC; 2002: 5-76.
- 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.
- Tai E, Corella D, Yap MD, Adiconis X, Chew SK, Tan C, et al . Different effects of the C1431T and Pro12Ala PPAR γ gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J of Lipid Res* 2004; 45: 674-685.
- 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

- obesity and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes* 2003; 52: 1864–1871.
12. Tavares V, Hirata C, Rodrigues A, Monte O, Salles J, Scalissi N, et al. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 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. Meirhaeghe A, Amouyela P, Impact of genetic variation of PPAR- γ 2 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- γ 2 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 γ 2 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. Beamer BA, 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.