

ارتباط برخی دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن‌سنجی و مقاومت به انسولین با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی زیرجلدی و احشایی افراد چاق و غیرچاق

معصومه حاجی زاده اوغاز^۱، گلنوش کدخدای^۲، مریم زرکش^۱، نیما حسین زاده^۳، آتوسا سعیدپور^۴، مهدی هدایتی^۵

- ۱- مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۴- نویسنده مسئول: گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: a.saidpour@sbmu.ac.ir
- ۵- نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: hedayati@endocrine.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۹۹/۲/۲۳

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۱/۱۴

چکیده

سابقه و هدف: P53 یکی از ژن‌های دخیل در کنترل وزن است. این مطالعه به بررسی رابطه بین بیان نسبی ژن P53 با برخی دریافت‌های غذایی، شاخص‌های تن‌سنجی و مقاومت به انسولین پرداخت.

مواد و روش‌ها: نمونه بافت چربی احشایی (VAT) و زیرجلدی (SAT) از ۱۵۱ فرد با میانگین سنی تقریباً ۴۰ سال که تحت جراحی‌های شکمی انتخابی بودند، اخذ شد. شرکت‌کنندگان مطابق با شاخص توده بدنی (Body mass index) BMI به عنوان چاق ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) و غیرچاق ($BMI = 18.5 - 30 \text{ Kg/m}^2$) طبقه‌بندی شدند. میزان بیان نسبی mRNA P53 در VAT و SAT با استفاده از Real-Time PCR تعیین شد. قبل از جراحی، اطلاعات مربوط به دریافت‌های غذایی، BMI، دور کمر و باسن و مقاومت به انسولین جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: مقدار بیان نسبی ژن P53 در VAT افراد چاق نسبت به افراد غیرچاق بالاتر بود ($P=0/008$). در SAT افراد چاق بیان نسبی ژن P53 با وزن ($\beta=0/909$; $P=0/018$) و همچنین با BMI ($\beta=0/262$; $P=0/012$) ارتباط مثبتی را نشان داد. در گروه چاق، بین دریافت انرژی و بیان نسبی ژن P53 در VAT ($\beta=3/230$; $P=0/020$) و SAT ($\beta=3/336$; $P=0/014$) ارتباطی مثبت، مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها احتمالاً می‌توانند اشاره‌کننده به این مطلب باشند که وزن، BMI و دریافت‌کالری بالاتر می‌توانند در ایجاد شرایط استرس‌زا موثر باشند؛ ممکن است بتوانند با القای بیان نسبی ژن P53 ارتباط داشته باشند.

واژگان کلیدی: ژن P53، شاخص‌های تن‌سنجی، مقاومت به انسولین، دریافت غذایی، چاقی

● مقدمه

منجر به تجمع چربی در بافت چربی سفید می‌شود و سپس التهاب و استرس اکسیداتیو را پیش می‌آورد (۹). اگرچه، در کنار نقش عوامل محیطی همانند رژیم غذایی، ژن‌های مستعد را نباید نادیده گرفت. مطالعات سلولی-بیولوژیکی اخیر، برخی از ژن‌های موثر بر چاقی مانند ژن P53 را معرفی کرده‌اند، این ژن به عنوان یک ژن تومورسپرسور شناخته شده‌است که در حفاظت ژنوم نقش بسیار مهمی دارد (۱۰). ژن P53 نقش مهمی در تنظیم متابولیسم، باروری،

چاقی یا اضافه وزن از نظر فیزیولوژیکی تجمع غیرطبیعی یا بیش از حد چربی در بافت چربی است (۱). طی دهه‌های اخیر، شیوع چاقی در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه افزایش یافته است (۴-۲). چاقی یک اختلال چندعاملی می‌باشد که ژنتیک جزء مهمی از آن است و البته عوامل بسیاری همانند عوامل محیطی و رفتاری در ایجاد و پیشرفت چاقی مؤثر می‌باشند (۸-۵). چاقی به طور عمده به دلیل عدم تعادل بین دریافت کالری و نیاز روزانه به مواد مغذی رخ می‌دهد که

شده است که کاهش ۴۰-۲۰٪ انرژی دریافتی روزانه می‌تواند باعث بهبود حساسیت به انسولین، کاهش وزن و کاهش بافت چربی سفید شود (۳۰-۲۸). در ضمن، جدا از بحث کالری دریافتی، نشان داده شده است که تعادل و توازن درشت‌مغذی و ریزمغذی‌ها نیز در رژیم غذایی، نقش به‌سزایی در بهبود چاقی، حساسیت به انسولین و انواع فرآیندهای بیولوژیکی مانند التهاب، پاسخ ایمنی و استرس اکسیداتیو داشته باشد (۳۳-۳۱). در مطالعه حاضر با توجه به دانسته‌های محققین، بیان ژن P53 در بافت چربی انسان چاق مورد بررسی قرار نگرفته است و ارتباط بیان ژن مذکور نیز با شاخص‌های آنتروپومتری، دریافت‌های انرژی و درشت‌مغذی‌ها نیز در دسترس نیست؛ بنابراین این مطالعه به منظور بررسی رابطه برخی عوامل تغذیه‌ای، شاخص‌های تن‌سنجی و مقاومت به انسولین با بیان نسبی ژن P53 در افراد چاق و غیرچاق طراحی شد و انجام گرفت.

• مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است که با همکاری انیستیتو تحقیقات تغذیه و مواد غذایی (تهران، ایران) و مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم (تهران، ایران) انجام گرفته است. کمیته اخلاقی انستیتو تحقیقات تغذیه و مواد غذایی کشور و موسسه تحقیقات علوم غدد درون ریز با کد: (IR.SBMU.nnftri.Rec.1394.33) مطالعه را تایید کرده است. این مطالعه با توجه به دستورالعمل‌های مندرج در اعلامیه هلسینکی انجام شد.

شرکت کنندگان در مطالعه: افراد مورد مطالعه با روش نمونه‌گیری متوالی غیرتصادفی از میان مراجعه کنندگان به بیمارستان‌های امام خمینی، مصطفی خمینی و بیمارستان‌های خاتم الانبیا (تهران، ایران) که تحت روش‌های جراحی شکمی (عمل جراحی معده و سایر عمل‌های جراحی آپاندیس، معده، فتخ شکم یا کوله‌سیستکتومی) زهره‌برداری یا زردآبدان‌برداری، برای برداشتن کیسه صفرا قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. سپس افراد مبتلا به چاقی با معیارهای ورود شامل نمایه توده بدنی بالای ۳۰، افراد بالای ۱۸ سال، عدم ابتلا به دیابت و سرطان، عدم بارداری و شیردهی و تمایل به شرکت در مطالعه، انتخاب شدند. از میان سایر بیماران مراجعه‌کننده به این بیمارستان‌ها، با توجه به معیارهای ورود به گروه غیرچاق که شامل نمایه توده بدنی زیر ۳۰، سن بالای ۱۸ سال، افراد تحت عمل‌های جراحی عمومی ناحیه شکم، عدم ابتلا به دیابت و سرطان، عدم بارداری و شیردهی، عدم

تنظیم چرخه‌سلولی و آپوپتوز دارد و می‌تواند به استرس‌های التهابی واکنش دهد (۱۲، ۱۱). از طرفی، بافت چربی به عنوان یک بافت ذخیره انرژی و عضو اصلی غدد درون‌ریز انواع مختلفی از عوامل التهابی را آزاد می‌کند و می‌تواند شرایط-متابولیک افراد را تحت تأثیر قرار دهد (۱۴، ۱۳). بنابراین چاقی به عنوان یک موقعیت التهابی مزمن احتمالاً می‌تواند در بیان ژن P53 موثر باشد. مطالعات گذشته، ژن P53 را به عنوان عامل منفی تمایز بافت چربی و محافظت‌کننده در برابر چاقی ناشی از رژیم غذایی معرفی کرده‌اند که می‌تواند سنتز اسیدهای چرب در بافت چربی سفید را در هر مرحله‌ای از تمایز متوقف کند (۱۵، ۱۲، ۱۱). بنابراین، ممکن است P53 در مدیریت چاقی یا حتی پیشگیری از آن ایفای نقش کند (۱۹-۱۶). در مطالعه ای بر موش‌های صحرایی که با دریافت رژیم پرچرب چاق شده بودند، نشان داده شد که سطح P53 در تمام بافت‌های محیطی افزایش یافت که البته در بافت چربی میزان بیان بالاتری نسبت به بافت‌های دیگر مشاهده گردید (۲۰). در ضمن، عملکرد اندوکرینی بافت چربی، همانند تولید هورمون‌ها و دیگر عوامل تنظیمی پروتئینی، می‌تواند بر سیستم ایمنی و فعالیت دیگر بافت‌ها و اندام‌ها (سیستم عروقی، قلب، پانکراس و غیره) اثر بگذارد و بنابراین به عنوان یک تنظیم‌گر اصلی مقاومت به انسولین به همراه ماهیچه و کبد معرفی شود (۲۱). از آنجا که P53 قادر به تنظیم مسیرهای سلولی از جمله گلیکولیز، مقاومت به انسولین و اکسیداسیون اسیدهای چرب است، می‌تواند عامل مهمی در تنظیم مسیرهای متابولیکی بیماران چاق باشد (۲۴-۲۲). مطالعه همایونفر و همکاران در مقایسه بین موش‌های تحت رژیم‌های غذایی پرچربی و رژیم-غذایی کم چربی؛ نشان داد که موش‌های دریافت‌کننده رژیم-پرچرب بعد از ۱۲ هفته، وزن بدن و مقاومت به انسولین بالاتر، به همراه سطوح بالاتر P53 در بافت‌های محیطی و بافت چربی داشتند. همچنین فعال شدن P53 در بافت‌های محیطی منجر به کاهش فعالیت انسولین شد (۲۵). از طرفی، التهاب ناشی از چاقی یکی از عناصر کلیدی در پاتوژنز مقاومت به انسولین است و P53 نیز در اثر عوامل استرس‌زا همانند التهاب افزایش می‌یابد، پس ممکن است P53 در پاتوفیزیولوژی مقاومت به -انسولین ناشی از چاقی نقش داشته باشد (۲۷-۲۵).

از طرف دیگر بر اساس مطالعات پیشین به نظر می‌رسد که عوامل محیطی مخصوصاً رژیم غذایی نیز بتواند تأثیرات به‌سزایی در مدیریت وزنی و اختلالات مرتبط با چاقی داشته باشد. به گونه‌ای که به نظر می‌رسد، محدودیت کالری بتواند باعث مهار جنبه‌های زیان‌آور عدم تعادل انرژی و چاقی شود؛ حتی اشاره

گیری و با دقت ۰/۱ سانتیمتر گزارش شد. دور باسن با استفاده از متر نواری غیرقابل ارتجاع بدون وارد آوردن هرگونه فشاری به متر با دقت ۰/۱ سانتی متر در برجسته‌ترین قسمت باسن اندازه‌گیری شد.

ارزیابی اطلاعات تغذیه‌ای: دریافت معمول غذایی افراد به وسیله پرسشنامه بسامد خوراک نیمه کمی ۱۴۷ آیتی (پیوست ۳) که پایایی و روایی آن اندازه‌گیری شده (۳۵، ۳۴)، به همراه یک اندازه استاندارد (standard serving size) از هر ماده غذایی، با توجه به رژیم غذایی یک سال گذشته، پیش عمل جراحی، در گروه چاق و غیرچاق با انجام مصاحبه توسط کارشناس تغذیه مورد بررسی قرار گرفت. از افراد مورد پژوهش خواسته شد تا تکرر مصرف هر یک از اقلام غذایی را با توجه به اندازه استاندارد و بر اساس گزینه بار در روز، هفته، ماه یا سال اعلام نمایند. مقادیر یاد شده هر غذا با استفاده از کتاب راهنمای مقیاس‌های خانگی به گرم در روز تبدیل و در نهایت معادل گرمی مصرف هر یک از اقلام غذایی به ازای فرد در روز تعیین گردید. سپس با استفاده از اطلاعات دپارتمان کشاورزی آمریکا (The United States Department of Agriculture USDA) و جدول ترکیب غذایی (food composition table) ((FCT)) غذاها و مایعات دریافتی محاسبه و تجزیه و تحلیل شدند. در نهایت تجزیه و تحلیل آماری بر روی افراد چاق و غیرچاق انجام شد.

استخراج RNA و اندازه‌گیری بیان نسبی ژن P53: جهت تعیین میزان بیان نسبی ژن P53، ۵۰ میلی‌گرم بافت چربی احشایی و ۳۰ میلی‌گرم بافت چربی زیر جلدی افراد با تکنیک بیوپسی توسط جراح جداسازی شد و در میکروتیوب عاری از RNAase حاوی RNAlater جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها جهت استخراج RNA به آزمایشگاه پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انتقال داده شد. پس از انتقال به آزمایشگاه محلول RNAlater تخلیه و نمونه‌ها ابتدا در ازت مایع قرار گرفت و سپس به فریزر ۸۰- درجه منتقل شد. استخراج RNA از نمونه‌های چربی احشایی و زیرجلدی با استفاده از کیت ترایزول (TRIzol) (Invitrogen U.S. Cat. No.15596-026) و مطابق با پروتکل سازنده کیت انجام گرفت. کیفیت و کمیت RNA با استفاده از اسپکترومتر NanoDrop انجام گرفت (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) و نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ نانو متر از تمام نمونه‌ها در دامنه قابل قبول بود. طبق دستورالعمل ارائه شده، انجام شد. به منظور برداشت باقی مانده‌های DNA ژنومیک، قبل از سنتز

مصرف داروی کاهش وزن و تمایل به شرکت در مطالعه بودند، گروه غیرچاق انتخاب گردیدند. تعداد نمونه مورد نیاز، بر اساس بیان ژن و با استفاده از نرم‌افزار MedCalc ورژن ۱۳/۳/۳، با در نظر گرفتن توان ۹۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد برای گروه چاق ۵۴ نفر و در گروه غیر چاق ۹۷ نفر در نظر گرفته شد. پس از توضیح کامل مراحل و اهداف مطالعه از تمام شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی: پنج سی سی خون بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه از بیماران گرفته شد. نمونه خون تمام افراد شرکت کننده در مطالعه در لوله‌های حاوی پتاسیم-EDTA قبل از عمل جراحی جمع‌آوری شدند. سپس نمونه‌ها در سانتریفیوژ با ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای محیط قرار داده شد و پلاسما استخراج گردید. با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی گلوکز اکسیداز، گلوکز پلاسمای ناشتا (Fasting Plasam Gu cose) اندازه‌گیری شد. ضرایب تغییرات درون و برون آزمون (Inter- assay coefficients of variation: CV) برای هر دو برابر ۱/۰٪ بود. از روش کالری متری آنزیمی با گلیسرول فسفات اکسیداز نیز برای اندازه‌گیری تری گلیسرید استفاده شد. CV برون و درون آزمون هم به ترتیب ۲/۱ و ۰/۴ بود. اندازه‌گیری کلسترول تام به روش آنزیماتیک (Enzymatic Photometric)، انجام شد. CV برون و درون آزمون هم به ترتیب ۱/۷ و ۰/۵ بود. اندازه‌گیری کلسترول، گلوکز و تری گلیسرید با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون صورت گرفت. سطح انسولین با استفاده از روش الایزا (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) و با کیت Mercodia اندازه‌گیری شد. CV برون و درون آزمون به ترتیب ۲/۳ و ۱/۷ بود. مقاومت به انسولین با استفاده از روش HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) محاسبه شد. با استفاده از این روش میزان انسولین پلاسما ($\mu\text{U/ml}$) در سطح پلاسمایی گلوکز (mg/dl) ضرب و مجموع تقسیم بر ۴۰۵ شد.

اندازه‌گیری شاخص‌های تن سنجی: وزن افراد با حداقل لباس و بدون کفش و با استفاده از ترازوی Seca و با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد بدون کفش توسط متر نصب شده به دیوار با دقت ۱ سانتیمتر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدن از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد. دور کمر در قسمت وسط ناحیه بین پایین‌ترین دنده و بالاترین قسمت لگن خاصره در پایان بازدم طبیعی با لباس سبک با استفاده از متر نواری غیر قابل ارتجاع و بدون فشار بر سطح بدن اندازه-

سنجی، دریافت‌های غذایی و عوامل بیوشیمیایی در بافت چربی زیرجلدی و احشایی، آزمون رگرسیون خطی انجام شد. سن و دریافت انرژی به عنوان متغیرهای مداخله‌گر در نظر گرفته شدند و در مدل تعدیل شدند و در نهایت بتای استاندارد گزارش شد. بیان ژن در شکل به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

اطلاعات مربوط به ویژگی‌های افراد شرکت کننده در مطالعه: اطلاعات مربوط به ویژگی‌های افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ آمده است. تعداد افراد شرکت کننده در گروه چاق، ۵۴ نفر شامل ۳۷ نفر زن و ۱۷ نفر مرد بودند. در گروه غیر چاق نیز از ۹۷ نفر شرکت کننده، ۷۸ نفر زن و ۱۹ نفر مرد بودند. افراد شرکت کننده در گروه غیر چاق و چاق به ترتیب دارای میانگین سنی $14/8 \pm 4/7$ و $10/8 \pm 3/9$ بودند؛ افراد در گروه چاق نسبت به غیر چاق از نظر آماری جوان تر بودند ($P < 0/001$). در مورد میانگین متغیرهای نمایه توده بدنی، کلسترول و انسولین تفاوت آماری معنی داری ($P < 0/001$) بین دو گروه افراد چاق و غیر چاق مشاهده شد. میانگین متغیرهای نمایه توده بدنی، کلسترول و انسولین در افراد چاق بالاتر از غیر چاق بود و تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0/001$). بین دو گروه از نظر متغیرهایی مانند جنس، فعالیت بدنی، سطح گلوکز و انسولین ناشتای پلازما تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P > 0/05$). دریافت کالری و کربوهیدرات در گروه چاق بالاتر بود (به ترتیب: $P < 0/001$; $P = 0/046$). دریافت کلسترول در گروه غیرچاق بالاتر بود ($P = 0/031$).

مقایسه میزان بیان نسبی ژن P53 بافت چربی احشایی و زیرجلدی در دو گروه افراد چاق و غیرچاق: تصویر ۱ نمایانگر مقادیر بیان نسبی ژن P53 در بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی در هر دو گروه شرکت کننده در مطالعه می‌باشد. مقدار بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی افراد چاق نسبت به افراد غیر چاق بالاتر بود و از نظر آماری تفاوت معنی دار بود ($P = 0/008$). بیان این ژن در بافت چربی زیرجلدی افراد چاق در مقایسه با افراد غیر چاق بیشتر گزارش شد؛ اما از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/124$).

complementary DNA (cDNA)، RNA تام بوسیله DNase I تیمار شد. کیت سنتز cDNA (Thermo Scientific, USA) مطابق با توصیه‌های سازندگان کیت استفاده شد. محصول در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد برای تحقیقات بیشتر نگهداری شد. پرایمرها برای پایه توالی‌های داده‌های بانک ژن NCBI (the National Center for Biotechnology Information) بوسیله نرم‌افزار Genrunner (version 3/05) بررسی شدند. برای اجرای تکنیک qRT-PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction) در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر و با استفاده از دستگاه Rotor-Gene ۶۰۰۰ (Corbett Research, Sydney, Australia)، محلول دارای ۱۰ میکرولیتر 2X SYBR Green Master mix (BioFact, South Korea)، یک میکرولیتر پرایمر مستقیم، یک میکرولیتر پرایمر معکوس، ۷ میکرو لیتر آب عاری از RNase و cDNA بود. برنامه PCR شامل دناتوراسیون ابتدایی (۱۰ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی گراد) همراه با ۴۰ چرخه حرارتی در ۱۵ ثانیه و درجه حرارت ۹۵ درجه سانتی گراد، ۴۵ ثانیه در ۶۰ درجه سانتی گراد و ۴۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی گراد بود. با فعالیت فلورسانس کمیت Real-time ارزیابی شد. در این بررسی از GAPDH به عنوان ژن مرجع استفاده شد. مقدار سطح mRNA ژن P53 در هر نمونه بر اساس اختلاف چرخه آستانه (CT) ژن هدف با CT بیان ژن GAPDH طبق فرمول زیر محاسبه شد.

$$\Delta Ct = CT (\text{target}) - CT (\text{reference})$$

تحلیل آماری: تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ (SPSS Inc, Chicago IL) انجام گرفت. در ابتدا تمام داده‌ها از نظر توزیع نرمال با هیستوگرام و آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnoff) آزمون شدند. توصیف آماری برای متغیرهایی که نرمال بودند به صورت نسبت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد. از آنجایی که سطح انسولین پلازما و میزان فعالیت بدنی چولگی داشتند، به صورت میانه (محدوده چارکی ۲۵-۷۵) گزارش شدند. جهت مقایسه متغیرهای کیفی مخدوش کننده بین دو گروه چاق و غیر چاق از آزمون کای اسکوئر (Chi Square) استفاده شد. برای مقایسه میانگین پارامترهای بیوشیمیایی، تن‌سنجی و سطح سرمی در بین دو گروه، از آزمون t-test استفاده شد. برای تعیین ارتباط بیان نسبی ژن P53 با شاخص‌های تن

جدول ۱. خصوصیات پایه افراد مورد مطالعه بر اساس چاق و غیرچاق*

متغیرها	گروه غیر چاق (n=۵۴)	گروه چاق (n=۹۷)	P value*
سن (سال)	۴۷/۷ ± ۱۴/۸	۳۶/۹ ± ۱۰/۸	<۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۴/۶ ± ۲/۹	۴۳/۵ ± ۶/۰	<۰/۰۰۱
جنسیت	زن مرد	زن (۸۰/۲) مرد (۱۹/۸)	۰/۱۲ [†]
گلوکز ناشتا پلاسما (میلی گرم بر دسی لیتر)	۸۷/۹ ± ۱۱/۵	۸۶/۶ ± ۱۱/۵	۰/۶۲۴
انسولین (میکرومول بر میلی لیتر)	۴/۳ ± (۲/۷ - ۸/۳)	۸/۱ ± (۵/۲ - ۱۲/۵)	۰/۰۰۲
مقاومت به انسولین (درصد)	۱۱/۱	۲۰	۰/۲۱۲
انرژی (کیلوکالری/روز)	۲۴۲۹ ± ۶۵۹	۳۱۸۸ ± ۱۰۱۸	<۰/۰۰۱
کربوهیدرات (درصد انرژی)	۵۷/۹ ± ۶/۸	۵۵/۶ ± ۶/۵۷	۰/۰۴۶
پروتئین (درصد انرژی)	۱۴/۰ ± ۲/۱	۱۴/۲ ± ۲/۶	۰/۶۱۰
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۰/۴ ± ۵/۸	۳۲/۵ ± ۵/۵	۰/۰۳۱
چربی کل (درصد انرژی)	۲۳۹/۶ ± ۱۲۳/۸	۳۲۴/۵ ± ۱۵۳/۵۱	۰/۱۶۰
اسید چرب SFA (گرم/روز)	۲۶/۵ ± ۱۱/۸	۳۴/۹ ± ۱۵۳/۵	۰/۳۹۳
اسید چرب MUFA (گرم/روز)	۲۷/۴ ± ۸/۶	۳۷/۴ ± ۱۳/۸	۰/۰۷۲
اسید چرب PUFA (گرم/روز)	۱۶/۴ ± ۵/۱۸	۲۰/۴ ± ۹/۸	۰/۰۹
فعالیت بدنی تام (MET)	۹۹۹ (۲۳۱، ۲۹۲۸)	۴۵۰ (۱۸۱/۵، ۱۵۳۱/۸)	۰/۱۱۳

سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا میانه (IQ 25-75) برای متغیرهای کمی و برای متغیرهای کیفی تعداد (درصد) است.

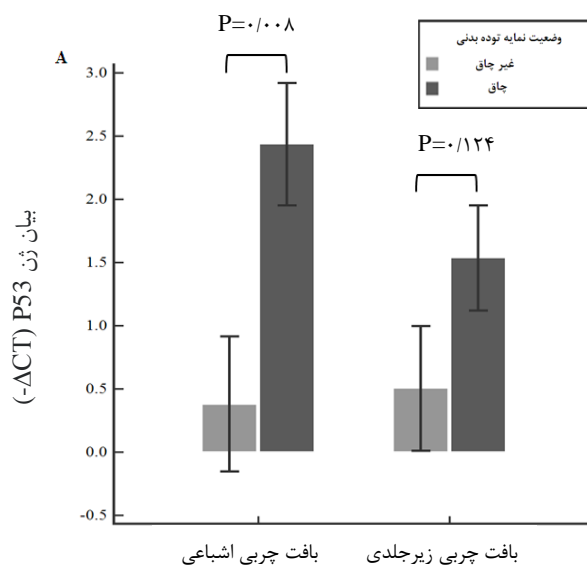
* P-value[‡] گزارش شده آزمون (تی مستقل) Independent Sample T-test

[†] P-value[‡] گزارش شده آزمون (کا-اسکور) Chi Square

SFA: Saturated fatty acid; MUFA: mono-saturated fatty acid; PUFA: poly-unsaturated fatty acid; MET: medical equivalent of task

($P=0/01$ و $\beta=0/262$). در افراد چاق در مورد سایر عوامل همچون دور کمر و دور باسن با بیان نسبی ژن مذکور در هیچ یک از بافت‌ها ارتباطی وجود نداشت ($P>0/05$). در افراد غیر چاق در هر دو بافت چربی زیرجلدی و احشایی هیچ کدام از شاخص‌های تن سنجی وزن، دور کمر، نمایه توده بدنی و دور باسن با بیان نسبی ژن P53 رابطه معنی داری نشان ندادند ($P>0/05$).

مقایسه عوامل تغذیه ای در بیماران چاق و غیر چاق با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی: اطلاعات مربوط به ارتباط دریافت انرژی و درشت مغذی‌ها با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در جدول ۳ مشاهده می‌گردد. میزان ارتباط دریافت‌ها قبل و بعد از تعدیل با متغیرهای سن و نمایه توده بدنی در جدول گزارش شده است. در گروه چاق تنها بین دریافت انرژی و بیان نسبی ژن P53 در بافت‌های چربی احشایی ($P=0/02$ و $\beta=3/23$) و زیر جلدی ($P=0/01$ و $\beta=3/33$) رابطه مثبت معنی داری مشاهده شد. در حالی که سایر موارد مانند دریافت کربوهیدرات، پروتئین، کلسترول و انواع چربی‌ها رابطه معنی داری با بیان ژن مذکور در افراد چاق در هیچ یک از بافت‌ها نداشتند. در گروه غیر چاق نیز هیچ کدام از موارد ذکر شده در بالا رابطه آماری معنی داری با بیان ژن مذکور در هیچ یک از بافت‌ها نداشتند.



شکل ۱. مقایسه بیان نسبی P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در افراد غیرچاق و چاق. نتایج به صورت میانگین \pm SEM گزارش شده است.

رابطه میان شاخص‌های تن سنجی و بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی: یافته‌های مربوط به ارتباط شاخص‌های تن سنجی و بیان نسبی ژن P53 در هر دو بافت چربی و احشایی شرکت کنندگان در جدول ۲ نشان داده شده است. در افراد چاق بین وزن و بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی زیر جلدی رابطه مثبتی مشاهده گردید ($P=0/01$ و $\beta=0/909$)؛ همچنین در این افراد رابطه مثبت معنی داری بین نمایه توده بدنی و بیان نسبی ژن P53 نشان داده شد

جدول ۲. ضرائب استاندارد رگرسیونی شاخص‌های آنتروپومتریک با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق و غیرچاق

بافت چربی احشایی		بافت چربی زیر جلدی		
P value*	Standardized β	P value*	Standardized β	
غیر چاق (n=۹۷)				
۰/۶۹۳	-۰/۰۷۱	۰/۱۲۱	-۰/۲۸۱	وزن (کیلوگرم)
۰/۶۹۹	۰/۰۵۷	۰/۵۳۱	-۰/۰۹۹	دور کمر (سانتی متر)
۰/۴۱۹	-۰/۱۱۲	۰/۳۳۶	-۰/۱۳۵	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۸۸۷	۰/۰۲۷	۰/۴۶۵	۰/۱۳۷	دور باسن (سانتی متر)
چاق (n=۵۴)				
۰/۴۵۴	-۰/۱۲۴	۰/۰۱۸	۰/۹۰۹	وزن (کیلوگرم)
۰/۴۳۳	۰/۰۸۴	۰/۳۸۸	۰/۰۹۲	دور کمر (سانتی متر)
۰/۳۴۲	۰/۱۰۱	۰/۰۱۲	۰/۲۶۲	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۱۷۲	۰/۲۱۸	۰/۱۲۵	۰/۲۳۹	دور باسن (سانتی متر)

*P-value و β گزارش شده بر اساس آزمون linear Regression

تمامی مقادیر برای متغیرهای کل انرژی دریافتی و سن تعدیل شده اند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

جدول ۳. ضرائب استاندارد رگرسیونی دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین و چربی‌ها با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق و غیرچاق

بافت چربی احشایی				بافت چربی زیر جلدی				
*value -P	*Standardized β	value -P	Standardized β	*value -P	Standardized β	value -P	Standardized β	
غیر چاق (n=۹۷)								
۰/۰۶۰	۳/۹۵۲	۰/۰۷۶	۳/۷۶۱	۰/۳۴۲	۲/۱۴۲	۰/۴۲۵	۱/۹۸۴	انرژی (کیلوکالری/روز)
۰/۳۹۶	۰/۲۰۹	۰/۳۸۵	۰/۲۱۰	۰/۷۵۲	-۰/۰۷۷	۰/۸۲۵	-۰/۰۵۴	کربوهیدرات (درصد از انرژی)
۰/۹۱۷	-۰/۳۲	۰/۹۸۱	-۰/۰۰۷	۰/۸۲۲	-۰/۰۷۰	۰/۹۱۰	-۰/۰۳۵	پروتئین (درصد از انرژی)
۰/۵۰۷	-۰/۱۷۲	۰/۳۹۳	-۰/۲۱۸	۰/۳۱۲	-۰/۲۶۳	۰/۲۵۰	-۰/۳۰۱	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۹۲۰	۰/۰۸۶	۰/۷۵۵	-۰/۲۶۷	۰/۷۱۲	۰/۳۱۶	۰/۵۶۵	۰/۵۰۵	چربی کل (درصد از انرژی)
۰/۷۶۸	-۰/۱۵۷	۰/۶۴۳	-۰/۲۴۵	۰/۹۹۲	۰/۶۰۰	۰/۸۴۹	-۰/۱۰۳	اسید چرب SFA (گرم/روز)
۰/۵۱۱	۰/۳۳۰	۰/۶۳۹	۰/۲۴۱	۰/۹۵۹	-۰/۰۲۶	۰/۷۹۰	-۰/۱۴۰	اسید چرب MUFA (گرم/روز)
۰/۹۲۳	-۰/۰۳۵	۰/۷۳۴	-۰/۱۲۵	۰/۸۶۸	۰/۰۶۱	۰/۹۱۰	-۰/۰۴۲	اسید چرب PUFA (گرم در روز)
چاق (n=۵۴)								
۰/۰۲۰	۳/۲۳۰	۰/۰۲۷	۳/۱۷۳	۰/۰۱۴	۳/۳۳۶	۰/۰۱۹	۳/۲۵۷	انرژی (کیلوکالری/روز)
۰/۴۵۵	۰/۱۲۳	۰/۵۱۵	۰/۱۰۴	۰/۶۹۷	۰/۰۶۴	۰/۸۲۴	۰/۰۳۶	کربوهیدرات (درصد انرژی)
۰/۰۸۹	-۰/۳۵۵	۰/۰۵	-۰/۳۸۵	۰/۲۶۹	-۰/۲۲۸	۰/۱۴۳	-۰/۲۹۲	پروتئین (درصد انرژی)
۰/۰۸۸	۰/۲۸۱	۰/۰۴۸	-۰/۳۱۱	۰/۲۱۰	۰/۲۰۵	۰/۱۰۰	۰/۲۶۳	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۲۶۱	-۰/۳۴۳	۰/۳۷۳	-۰/۲۵۷	۰/۵۹۹	-۰/۱۶۰	۰/۹۳۴	-۰/۰۲۴	چربی کل (درصد انرژی)
۰/۶۵۴	-۰/۱۲۵	۰/۶۵۲	-۰/۱۲۴	۰/۹۷۸	-۰/۰۰۸	۰/۸۶۷	-۰/۰۴۷	اسید چرب SFA (گرم/روز)
۰/۱۱۷	۰/۶۳۸	۰/۱۷۰	۰/۵۳۵	۰/۴۹۸	۰/۲۷۳	۰/۵۴۴	۰/۲۴۰	اسید چرب MUFA (گرم/روز)
۰/۶۸۲	-۰/۰۹۹	۰/۸۱۸	-۰/۰۵۴	۰/۸۹۸	-۰/۰۳۱	۰/۹۰۱	-۰/۰۲۹	اسید چرب PUFA (گرم/روز)

*P-value و β گزارش شده بر اساس آزمون linear Regression**P-value و β Standardized گزارش شده بر اساس آزمون linear Regression پس از تعدیل برای سن

SFA: Saturated fatty acid; MUFA: mono-saturated fatty acid; PUFA: poly-unsaturated fatty acid

سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

دو گروه چاق و غیر چاق نشان داده شده است. بین هیچ کدام از شاخص‌های بیوشیمیایی قند خون ناشتا، انسولین و مقاومت به انسولین با بیان نسبی ژن P53 همبستگی معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$).

رابطه بین شاخص‌های بیوشیمیایی و بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در دو گروه چاق و غیر چاق: در جدول ۴، ارتباط بین شاخص‌های بیوشیمیایی و بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در هر

جدول ۴. ضرائب استاندارد رگرسیونی سطح پلاسمایی قند خون و انسولین و مقاومت به انسولین با بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق و غیرچاق*

بافت چربی احشایی		بافت چربی زیرجلدی		
**P value	Standardized β	**P value	Standardized β	
غیر چاق (n=۹۷)				
۰/۳۵۰	-۰/۱۳۴	۰/۰۷۵	-۰/۲۵۲	قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۷۷۵	-۰/۰۴۲	۰/۳۵۲	-۰/۱۳۷	انسولین (میکرومول بر میلی لیتر)
۰/۳۹۹	-۰/۲۲۶	۰/۵۷۳	-۰/۱۵۲	مقاومت به انسولین (HOMA-IR)
چاق (n=۵۴)				
۰/۰۶۱	-۰/۱۹۸	۰/۷۷۵	-۰/۰۳۰	قند خون ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)
۰/۵۵۸	۰/۰۶۵	۰/۲۳۳	۰/۱۳۱	انسولین (میکرومول بر میلی لیتر)
۰/۴۴۳	-۰/۱۳۴	۰/۳۵۹	-۰/۱۶۰	مقاومت به انسولین (HOMA-IR)

*تمامی مقادیر برای متغیرهای کل انرژی دریافتی و سن تعدیل شده اند.

**P-value و β Standardized گزارش شده بر اساس آزمون linear Regression

-سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

• بحث

عملکرد P53 و نقش آن در عملکرد آدیپوسیت‌ها هنوز مورد بحث و ناشناخته است و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد (۴۵). اما به هر حال از آنجایی که P53 به عنوان یک پروتئین پاسخ دهنده به استرس مورد توجه قرار گرفته است، می‌تواند به این موضوع اشاره کرد که تکامل چاقی نیز می‌تواند به عنوان یک شرایط استرس زا مطرح شود و بنابراین القای بیان ژن P53 را به همراه داشته باشد (۴۵). بنابراین این تئوری مطرح می‌شود که عوامل استرس زا همانند وجود رادیکال‌های آزاد یا اسیدهای چرب آزاد در آدیپوسیت‌ها و بافت چربی احشایی می‌تواند باعث القای P53 شود که سپس القای این ژن می‌تواند منجر به شروع فرایند پیری و التهاب در بافت چربی احشایی شود و به دنبال آن پاسخ‌های به استرس بافت چربی از طریق P53 بیشتر تحریک شده و یک لوپ فیدبکی به وجود آید (۴۵).

از طرف دیگر نکته مهم دیگری که کمتر به آن پرداخته شده است، تفاوت الگوی بیان ژن P53 در بافت‌های مختلف چربی سفید است. در مطالعه حاضر، مقایسه بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی در افراد چاق و غیرچاق نشان داد که همبستگی مثبت و معنی داری بین بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق وجود دارد. به نحوی این موضوع می‌تواند بیانگر الگوی بیان ژن مشابهی بین بافت چربی احشایی با بافت چربی زیرجلدی در هر دو گروه چاق و غیر چاق باشد. اما بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی افراد چاق نسبت به افراد غیرچاق به طور معنی داری بالاتر بوده است که می‌تواند مربوط به نقش

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین بیان نسبی ژن P53 در بافت‌های چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق و غیر چاق با عوامل تن سنجی، دریافت‌های غذایی و شاخص‌های بیوشیمیایی صورت گرفت. پس از بررسی و آنالیز داده‌های حاصل از ۵۴ فرد غیر چاق و ۹۷ فرد چاق مشاهده شد که بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی افراد چاق بیشتر است و این ژن دارای ارتباط معنی‌داری با شاخص‌های تن سنجی مانند وزن و نمایه توده بدنی می‌باشد. همچنین، بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی زیرجلدی افراد چاق نسبت به افراد غیرچاق بیشتر بود که البته از نظر آماری معنی دار نبود. بافت چربی زیرجلدی محل اصلی برداشت تری گلیسیرید از گردش خون است. بنابراین گسترش آن می‌تواند اثر پیشگیری کننده ای بر عوارض مرتبط با چاقی از طریق ممانعت از انباشت چربی اضافی در سایر ارگان‌های داخلی و یا چربی احشایی داشته باشد. هرچند مطالعات مختلف بیان می‌کنند که علیرغم ماهیت محافظت کننده ای که بافت چربی زیرجلدی دارد، می‌تواند نقش مهمی در خطرات مرتبط با چاقی مانند مقاومت به انسولین ایفا کند (۳۶، ۳۷). از طرف دیگر بافت چربی احشایی با خطر بالای ابتلا به بیماری‌های متابولیکی در ارتباط است (۳۸، ۳۹). در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده است که بیان ژن/پروتئین P53 در بافت چربی احشایی در موش‌ها (۴۰، ۴۱)، موش‌های صحرائی (۴۲) و افراد دیابتی چاق (۴۳، ۴۴) افزایش می‌یابد. بنابراین مطالعه حاضر در تایید مطالعات قبلی، بیان افزایش یافته P53 را در بافت چربی احشایی افراد چاق نشان می‌دهد. البته مکانیزم

از طرف دیگر، توجه به شاخص‌های بیوشیمیایی نیز نشان داد که بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیر جلدی افراد چاق و غیرچاق با مقاومت به انسولین و سطح گلوکز ناشتا ارتباط معنی دار نداشت؛ هرچند که یک رابطه منفی نزدیک به معنی داری بین بیان نسبی ژن P53 با سطح گلوکز ناشتا مشاهده شد. بر اساس مطالعات پیشین، چاقی به گونه ای یک نوع پیری در بافت چربی ایجاد می‌کند که بنابراین با اختلالات مشابه با بیماری‌های مرتبط با پیری (مانند دیابت) ارتباط پیدا می‌کند (۵۲). در حمایت نقش التهابی در القای P53، مطالعات *in vitro* نشان دادند که اثرات ضدالتهابی آدیپوکین‌های اندوژنوس تولید شده و/یا درمان با رزیگلیتازون، بیان P53 را در آدیپوسیت‌های تمایز یافته کاهش داده است (۴۵). مورد مهم دیگری که Minamino و همکاران به آن پرداخته‌اند، آنالیز بافت چربی سفید احشایی از نمونه‌های انسانی دیابتی و غیردیابتی بوده است که گزارش کرد در بیماران دیابتی، القای P53 و بیان TNF- α افزایش یافته است (۴۸). این یافته‌ها، بر خلاف یافته‌های Ortega و همکاران نشان دادند که یافتند بیان P53 mRNA در افراد چاق با تحمل گلوکز در نمونه‌های انسانی چاق یا غیرچاق ارتباط داشته است (۴۷). که این مطالعه همراستا با مطالعه حاضر است. این یافته‌های ضد و نقیض ممکن است به دلیل عملکردهای متعدد P53 در افراد چاق و غیرچاق باشد. همان طور که در موش لاغر، عملکردها و بیان پایین P53، به عنوان تنظیم گر همئوستاز گلوکز، می‌تواند به تحمل گلوکز آسیب برساند (۵۳، ۵۴). البته برای نتیجه‌گیری قطعی نیاز است که مطالعات بیشتر و طولانی مدت تر انجام بگیرد اما یک دلیل احتمالی می‌تواند این باشد که در افراد چاق مدت زمان بالا بودن P53 می‌تواند یک عامل مهم تعیین کننده در تفاوت بین افراد دچار عدم تحمل گلوکز یا بدون عدم تحمل گلوکز باشد. در مطالعه حاضر نیز باید توجه داشت که افراد چاق از نظر میزان قند خون و انسولین در محدوده نرمال قرار داشتند و در ضمن اطلاعاتی از مدت زمان ابتلای به چاقی افراد در دسترس نیست. البته، بالا بودن مزمن P53 پدیده ای نیست که بتوان آن را اندازه‌گیری کرد و بنابراین رسیدن به نتیجه قطعی کار راحتی نخواهد بود و نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی افراد چاق نسبت به غیر چاق بیشتر بود؛ همچنین بیان این ژن در افراد چاق با افزایش دریافت کالری و شاخص‌های تن‌سنجی همبستگی مثبت معنی داری

افزایش وزن به عنوان یک عامل استرس زا و التهابی مؤثر در القای بیان نسبی ژن P53 باشد (۴۶، ۴۵). در ضمن، بیان نسبی ژن P53 با افزایش وزن و نمایه توده بدنی رابطه مثبت و معنی دار را نشان داد که این ارتباط با سایر عوامل تن‌سنجی ماند دور کمر و باسن مشاهده نشد. نتایج حاصل به نوعی هم راستا با یک مطالعه کوهورت بود که در آن ۲۳۰ نفر را مورد مطالعه قرار دادند و همبستگی مثبتی بین بیان ژن P53 در بافت چربی احشایی با نمایه توده بدنی مشاهده کردند (۴۷). همچنین مطالعه دیگری بیان کرد که در افراد چاق، ژن P53 به علت نقش تنظیمی که در متابولیسم چربی‌ها دارد، افزایش می‌یابد تا از لیپوژنز و انباشت بافت چربی به ویژه چربی احشایی جلوگیری کند و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش دهد، بنابر نتایج این مطالعات می‌توان گفت که بیان این ژن می‌تواند با افزایش شاخص‌های تن‌سنجی مانند وزن و نمایه توده بدنی مرتبط باشد (۴۸).

از آنجایی که دریافت‌های رژیمی یکی از موارد مهمی است که امروزه در رابطه با بیان ژن مورد توجه قرار گرفته است، در مطالعه حاضر نیز بررسی‌ها نشان داد که بین بیان نسبی ژن P53 در بافت چربی احشایی و زیرجلدی افراد چاق با دریافت کالری همبستگی مثبت و معنی داری وجود دارد. دو مطالعه حیوانی نیز بیان کردند که در شرایط دریافت کالری اضافی (رژیم پرچرب - پر سوکروز)، P53 برای پیشگیری از تجمع چربی به خصوص در بافت چربی احشایی افزایش می‌یابد (۵۰، ۴۹). در مطالعه ای دیگر عنوان شد که دریافت کالری اضافی منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در بافت چربی موش‌های مبتلا به دیابت نوع دو شد و بیان ژن P53 و تولید سیتوکین‌های پیش التهابی در این موش‌ها افزایش یافت، چرا که P53 در پاسخ به استرس‌های محیطی فعال گردید (۴۸). این طور به نظر می‌رسد که فراوانی انرژی یا مواد مغذی، مخصوصاً چربی‌ها، می‌تواند به عنوان تحریک گرهای التهاب و ایجاد شرایط استرس زا مطرح شود که منجر به فعال شدن سیگنالینگ P53، به عنوان یک پاسخگر بالقوه به استرس، شده و نهایتاً در تکامل چاقی نیز می‌تواند نقش ایفا کند (۵۱، ۴۰). در مطالعه حاضر هیچ ارتباط معنی داری بین دریافت درشت مغذی‌ها و اسیدهای چرب با بیان نسبی ژن P53 در افراد چاق یافت نشد که ممکن است دلیل احتمالی آن دریافت بالای انرژی و چربی در همه افراد باشد. اما از آنجایی که مطالعه ای در این زمینه انجام نشده است برای رسیدن به یک نتیجه معتبر نیاز به مطالعات بیشتری هست.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر با حمایت مالی پژوهشکده غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. در پایان، از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود.

را نشان داد. این یافته‌ها احتمالاً می‌توانند اشاره کننده به این مطلب باشد که، افزایش وزن و BMI، همچنین دریافت بالاتر کالری در ایجاد شرایط استرس زا می‌توانند مؤثر باشند و بنابراین شاید بتوانند بر القای بیان نسبی ژن P53 تأثیر داشته باشد.

• References

- Jafari-Adli S, Jouyandeh Z, Qorbani M, Soroush A, Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Prevalence of obesity and overweight in adults and children in Iran; a systematic review. *JDMD* 2014;13:121. [in Persian] PMID: 25610814
- Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *PHM* 2012; 10:22. PMID: 23167948
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet* 2014; 384:766-81. PMID: 24880830
- Hosseinpanah F, Barzin M, Eskandary PS, Mirmiran P, Azizi F. Trends of obesity and abdominal obesity in Tehranian adults: a cohort study. *BMC public health* 2009; 9:426. [in Persian] PMID: 19930614
- Figuls MR, García LM, Martínez-Zapata MJ, Pacheco R, Mauricio D, Cosp XB. Interventions for treating overweight or obesity in adults: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(8).
- Christie J, O'Halloran P, Caan W, Cardwell CR, Young T, Rao M. Workplace-based organisational interventions to prevent and control obesity by improving dietary intake and/or increasing physical activity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010(6).
- Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 2015; 33:673-89. PMID: 25471927
- Domingos ALG, Machado-Coelho GLL, Volp ACP, de Oliveira FLP, Caldas IS, de Freitas SN. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. *Nutricion hospitalaria* 2014; 30:66-74. PMID: 25137264
- Gonzalez-Muniesa, P., Martinez-Gonzalez, M.A., Hu, F.B., Despres, J.P., Matsuzawa, Y., Loos, R.J.F., et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017; .PMID: 28617414
- SJ Baker, ER Fearon, JM Nigro, Hamilton SR, AC Preisinger, JM Jessup, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas," *Science*, 1989; 244: 217-221. PMID: 2649981
- Molchadsky A, Ezra O, Amendola P, Krantz D, Kogan-Sakin I, Buganim Y, et al. p53 is required for brown adipogenic differentiation and has a protective role against diet-induced obesity. *Cell Death Differ* 2013; 20:774. PMID: 23412343
- Yahagi N, Shimano H, Matsuzaka T, Najima Y, Sekiya M, Nakagawa Y, et al. p53 Activation in adipocytes of obese mice. *JBC* 2003; 278:25395-400. PMID: 12734185
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *JACI* 2005;115:911-9. PMID: 15867843
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *JCI* 2003; 112:1785-8. PMID: 14679172
- Armesilla-Diaz A, Elvira G, Silva A. p53 regulates the proliferation, differentiation and spontaneous transformation of mesenchymal stem cells. *Experimental cell research* 2009; 315:3598-610. PMID: 19686735
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444:860-867. PMID: 17167474
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011;12:722. PMID: 21952300
- Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2006; 7:885-96. PMID: 17139329
- Molchadsky A, Shats I, Goldfinger N, Pevsner-Fischer M, Olson M, Rinon A, et al. p53 plays a role in mesenchymal differentiation programs, in a cell fate dependent manner. *PloS one* 2008; 3:e3707. PMID: 19002260
- Heinemeyer T, Wingender E, Reuter I, Hermjakob H, Kel AE, Kel O, et al. Databases on transcriptional regulation: TRANSFAC, TRRD and COMPEL. *Nucleic acids res.* 1998;26(1):362-7. PMID: 9399875
- Rask-Madsen C., Kahn C.R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:2052-2059. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241919
- Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Minamino T. Adipose tissue inflammation in diabetes and heart failure. *Microbe infect* 2013; 15:11-7. PMID: 23116945
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology* 2011; 29:415-45. PMID: 21219177
- de la Torre AJ, Rogoff D, White PC. P53 and cellular glucose uptake. *Endocr.Res* 2013;38:32-9. PMID: 22857514
- Homayounfar R, Jeddi-Tehrani M, Cheraghpour M, Ghorbani A, Zand H. Relationship of p53 accumulation in peripheral tissues of high-fat diet-induced obese rats with decrease in metabolic and oncogenic signaling of

- insulin. *Gen. Comp. Endocrinol* 2015; 214:134-9. [in Persian] PMID: 25016051
26. Zand H, Homayounfar R, Cheraghpour M, Jeddi-Tehrani M, Ghorbani A, Pourvali K, et al. Obesity-induced p53 activation in insulin-dependent and independent tissues is inhibited by beta-adrenergic agonist in diet-induced obese rats. *Life sciences* 2016;147:103-9. [Farsi] PMID: 26827989
 27. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *JCI* 2006; 116:1793-801. PMID: 16823477
 28. Qiao L, Lee B, Kinney B, Yoo Hs, Shao J. Energy intake and adiponectin gene expression. *ajpendo* 2011;300(5):E809-E16. PMID:21325106
 29. Fontana L, Klein S. Aging, adiposity, and calorie restriction. *Jama*. 2007;297(9):986-94.
 30. Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution. *JCEM* 2007;92(3):865-72. PMID: 17200169
 31. Povey S, Cotter SC, Simpson SJ, Lee KP, Wilson K. Can the protein costs of bacterial resistance be offset by altered feeding behaviour? *J ANIM ECOL* 2009;78(2):437-46. PMID: 19021780
 32. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *PNS* 2012;71(2):2. PMID: 22414338
 33. Wernerman J. Micronutrients against oxidative stress-time for clinical recommendations? *Critical Care* 2012;16(3):124. PMID: 22577982
 34. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *PHN* 2010; 13:654-62. [in Persian] PMID: 19807937
 35. Asghari G, Rezazadeh A, Hosseini-Esfahani F, Mehrabi Y, Mirmiran P, Azizi F. Reliability, comparative validity and stability of dietary patterns derived from an FFQ in the Tehran Lipid and Glucose Study. *BJN* 2012; 108:1109-17. [in Persian] PMID: 22251608
 36. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau J-A, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46(10):1579-85. PMID: 9313753
 37. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Archives of internal medicine Arch Intern Med* 2005;165(8):875-82. PMID: 15851638
 38. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity* 2007;15(5):1061-7. PMID: 17495180
 39. Demerath EW, Reed D, Rogers N, Sun SS, Lee M, Choh AC, et al. Visceral adiposity and its anatomical distribution as predictors of the metabolic syndrome and cardiometabolic risk factor levels. *AJCN* 2008;88(5):1263-71. PMID: 18996861
 40. Vergoni B, Cornejo P-J, Gilleron J, Djedaini M, Ceppo F, Jacquelin A, et al. DNA damage and the activation of the p53 pathway mediate alterations in metabolic and secretory functions of adipocytes. *Diabetes* 2016;65(10):3062-74. PMID:27388216
 41. Liu S, Kim T-H, Franklin DA, Zhang Y. Protection against high-fat-diet-induced obesity in MDM2C305F mice due to reduced p53 activity and enhanced energy expenditure. *Cell reports* 2017;18(4):1005-18. PMID: 28122227
 42. Zand H, Homayounfar R, Cheraghpour M, Jeddi-Tehrani M, Ghorbani A, Pourvali K, et al. Obesity-induced p53 activation in insulin-dependent and independent tissues is inhibited by beta-adrenergic agonist in diet-induced obese rats. *Life sciences* 2016;147:103-9. PMID: 26827989
 43. Ortega F, Moreno-Navarrete J, Mayas D, Serino M, Rodriguez-Hermosa J, Ricart W, et al. Inflammation and insulin resistance exert dual effects on adipose tissue tumor protein 53 expression. *IJO* 2014;38(5):737. PMID: 23999197
 44. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med* 2009;15(9):1082. PMID: 19718037
 45. Krstic J, Reinisch I, Schupp M, Schulz T, Prokesch A. p53 functions in adipose tissue metabolism and homeostasis. *IJMS* 2018;19(9):2622. PMID:30181511
 46. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Minamino T. Adipose tissue inflammation in diabetes and heart failure. *Microbe infect* 2013; 15:11-7. PMID: 23116945
 47. Ortega F, Moreno-Navarrete J, Mayas D, Serino M, Rodriguez-Hermosa J, Ricart W, et al. Inflammation and insulin resistance exert dual effects on adipose tissue tumor protein 53 expression. *IJO* 2014;38(5):737. PMID: 23999197
 48. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nature medicine Nat Med* 2009;15(9):1082. PMID: 19718037
 49. Homayounfar R, Jeddi-Tehrani M, Cheraghpour M, Ghorbani A, Zand H. Relationship of p53 accumulation in peripheral tissues of high-fat diet-induced obese rats with decrease in metabolic and oncogenic signaling of insulin. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2015;214:134-9. PMID: 25016051
 50. Yokoyama M, Okada S, Nakagomi A, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, et al. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell reports* 2014;7(5):1691-703. PMID: 24857662
 51. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology* 2008;134(5):1369-75. PMID:18355813

52. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scoble H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging cell* 2010;9(5):667-84. PMID:20701600
53. Armata HL, Golebiowski D, Jung DY, Ko HJ, Kim JK, Sluss HK. Requirement of the ATM/p53 tumor suppressor pathway for glucose homeostasis. *MCB* 2010;30(24):5787-94. PMID:20956556
54. Franck D, Tracy L, Armata HL, Delaney CL, Jung DY, Ko HJ, et al. Glucose tolerance in mice is linked to the dose of the p53 transactivation domain. *Endocr.Res.* 2013;38(3):139-50.

Association of Dietary Intakes, Anthropometric Measurements and Insulin Resistance with the Relative P53 Gene expression in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues in Obese and Non-obese Subjects

Hajizadeh oghaz M^{1,2}, kadkhoda G², Zarkesh M¹, Hoseinzadeh N³, Saeedpour A*⁴, Hedayati M*⁵

- 1- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Graduated MSc Student, Dept. Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3- Biostatistics Department, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4- *Corresponding author: Department of Clinical Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: atoosa.saidpour@gmail.com
- 5- *Corresponding author: Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hedayati@endocrine.ac.ir

Received 5 Feb, 2020

Accepted 12 May, 2020

Background and Objectives: The P53 is one of the genes involved in weight management. This study investigated associations of dietary intakes, anthropometric measurements and insulin resistance with relative P53 gene expressions.

Materials & Methods: Visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT) were collected from 151 individuals, aging nearly 40 years, who underwent elective abdominal surgeries. The participants were grouped based on their body mass index (BMI) as obese (BMI > 30 kg/m²) and non-obese (BMI = 18.5–30 kg/m²). Relative P53 mRNA expressions in VAT and SAT were studied using real-time polymerase chain reaction (PCR). Before the surgery, dietary intake, BMI, waist and hip circumference and HOMA-IR were measured.

Results: Relative P53 mRNA expressions of the obese participants were significantly higher than those of non-obese participants only for VAT ($p = 0.008$). In VAT of obese participants, positively significant associations were seen between P53 gene expression and body weight ($\beta = 0.909$, $p = 0.018$) and the body mass index (BMI) ($\beta = 0.262$, $p = 0.014$). Positively significant associations were observed between the energy intake and relative P53 gene expression in VAT ($\beta = 3.230$, $p = 0.020$) and SAT ($\beta = 3.336$, $p = 0.014$) of obese participants.

Conclusion: Results demonstrated that higher body weight, BMI and calorie intake might be effective in creating stressful conditions, which might include associations with the induction of relative p53 gene expression.

Keywords: P53 gene, Anthropometric measurements, Insulin resistance, Dietary intake, Obesity