مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال نوزدهم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳، صفحات ۹-۱

بررسی رابطه پارامترهای تن‌سنجی و ترکیب بدن با بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی در بزرگسالان جوان سالم

منیر سادات میرحسینی[۱]، غزاله اسلامیان[۲]، آرمان قربانی[۳]، حمید زند[۴]، صفورا واشقانی فراهانی[۵]

۱- کارشناس ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: gh.eslamian@sbmu.ac.ir

۳- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: arman.ghorbani@sbmu.ac.ir

۴- استاد گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- کارشناس ارشد علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱/۱۸

چکیده

سابقه و هدف: فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ (*Fibroblast Growth Factor-21*; FGF-21)، یک فعال کننده قوی جذب گلوکز است و ارتباط آن با مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و چاقی نشان داده شده است. مطالعه حاضر با هدف تعیین رابطه پارامترهای تن‌سنجی و ترکیب بدن با بیان ژن FGF-21 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (*Peripheral Blood Mononuclear Cells; PBMCs*) در بزرگسالان جوان سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه مقطعی تحلیلی حاضر با ۳۰ بزرگسال جوان سالم در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۴۰۱ انجام شد. بیان ژن FGF-21 به روش واکنش زنجیره ای پلیمراز همزمان در *PBMCs* تعیین شد. آنالیز ترکیب بدنی با استفاده از دستگاه بایوالکتریکال امپدانس آنالایزر انجام گردید. به منظور تعیین رابطه پارامترهای تن‌سنجی و ترکیب بدن با بیان این ژن از رگرسیون خطی استفاده شد.

یافته‌ها: میانه (دامنه بین چارکی) سن و نمایه توده بدن افراد به ترتیب ۲۲ (۲۶-۲۱) سال و ۲۳/۳ (۲۵/۶-۲۱/۳) کیلوگرم/مترمربع بود. بین ΔCT FGF-21 در PBMCs با نمایه توده بدن (β= -۰/۵۱۶)، نسبت دور کمر به دور باسن (β= -۰/۴۷۷)، توده کل چربی (β= -۰/۴۱۲) و چربی احشایی (β=-۰/۵۱۴) رابطه معکوس معنی‌دار مشاهده شد (P<۰/۰۵) که بیانگر آن است که مقادیر بالای این متغیرها، با مقادیر بالای بیان ژن FGF-21 ارتباط معنی‌دار دارد. بین توده عضلانی و بیان ژن FGF-21 رابطه معنی‌داری گزارش نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه رابطه مستقیم معنی‌داری بین بیان ژن FGF-21 در PBMCs با نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی و چربی احشایی در افراد جوان سالم نشان داد. به منظور تأیید احتمالی همسو بودن بیان ژن FGF-21 در PBMCs، به عنوان یکی از در دسترس‌ترین سلول‌های انسانی، با سطوح سرمی آن مطالعات بیشتری توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱، نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی، توده عضلانی

پیام‌های اصلی

- افزایش وزن و افزایش حجم توده چربی بدن می‌تواند با افزایش بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ رابطه مستقیم داشته باشد.
- چاقی شکمی و افزیش میزان چربی احشایی می‌تواند با افزایش بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ رابطه مستقیم داشته باشد.
- افزایش بیان ژن فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ در پاسخ به چاقی می‌تواند یک پاسخ محافظتی بدن در برابر ابتلا به سندرم متابولیک باشد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

• مقدمه

چاقی و اضافه وزن یکی از مشکلات شایع در جهان است (۱) که از بعد از همه‌گیری کرونا در سال ۲۰۱۹، با سرعت بیشتری در حال گسترش است (۲). چاقی و به ویژه چاقی شکمی یک عامل خطر برای ابتلا به بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سرطان‌ها، کبد چرب و ... به شمار می‌آید (۴، ۳). بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، به تجمع بیش از حد چربی در بدن که با نمایه توده بدن بزرگتر و مساوی ۳۰ (کیلوگرم/متر مربع) مشخص می‌شود، چاقی اطلاق می‌گردد (۴). از آنجایی که وزن و نمایه توده بدن به تنهایی ممکن است نشانگرهای خوبی برای تشخیص چاقی نباشند، آنالیز ترکیب بدن با تعیین توده چربی و توده عضلانی می‌تواند توصیف بهتری از وضعیت چاقی و اضافه وزن ارائه دهد (۵).

فاکتور رشد فیبروبلاست-۲۱ (*Fibroblast Growth Factor-21;* FGF-21)، عضوی از ابرخانواده فاکتورهای رشد فیبروبلاستی است. فاکتور FGF-21 از طریق اتصال به گیرنده-هایش (Fibroblast Growth Factor Receptors, FGFR) و با کوفاکتور βklotho، اثرات متابولیکی خود را ایفا می‌کند (۷، ۶). در مطالعات پیشین، بیان ژن FGF-21 در کبد، تیموس، سلول-های تک هسته‌ای خون محیطی (*Peripheral Blood Mononuclear Cells; PBMCs*) بافت چربی، پانکراس، عضله اسکلتی، کلیه و قلب گزارش شده است (۷-۱۲). افزایش سطح FGF-21 در پاسخ به فعالیت بدنی حاد (۱۳)، روزه‌داری طولانی مدت (۱۴)، رژیم‌های غذایی بسیار کم کالری (۱۵) و دریافت بالای کربوهیدرات (۱۶) مشاهده شده است. بیان FGF-21 در بسیاری از بافت‌ها از جمله کبد بسیار کم است و به طور عمده در پاسخ به سیگنال‌های تغذیه‌ای یا استرس سلولی در کبد القاء و به جریان خون ترشح می‌شود تا به سیستم عصبی مرکزی برسد (۱۷). فاکتور FGF-21 با اثرگذاری بر سیستم عصبی مرکزی، نقش اصلی خود را در تغییر ترجیحات غذایی انجام می‌دهد (۱۸, ۱۹). یکی از مهمترین اثرات آن کاهش میل به مصرف شیرینی‌ها و به طور کلی کربوهیدرات‌ها است (۲۰). همچنین FGF-21 در بافت چربی قهوه‌ای گرمازایی را افزایش می‌دهد (۲۱, ۲۲)، احتمالا ترشح آدیپونکتین را تحریک می‌کند (۲۳) و به کاهش سطح تری‌گلیسیرید و جلوگیری از رسوب چربی در کبد کمک می‌نماید (۲۴, ۲۵)؛ همچنین FGF-21 با افزایش حساسیت به انسولین در بافت چربی قهوه‌ای، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد (۲۱). فاکتور FGF-21 در پاسخ به روزه‌داری طولانی مدت از طریق مکانیسم وابسته به گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پروکسی زوم-آلفا تولید می‌شود و با تنظیم متابولیسم، باعث کاهش وزن بدن می‌شود (۲۶).

بر اساس شواهد موجود سطح فاکتور FGF-21 به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به دیابت، کبد چرب غیر الکلی و سرطان افزایش می‌یابد که می‌تواند در پاسخ به اختلال در متابولیسم باشد (۳۱-۲۷). یافته‌های چندین مطالعه اخیر، نشان داده است که سطح FGF-21 در گردش خون با توده عضلانی، قدرت عضلانی و توده چربی در افراد مسن، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و بیماران آرتریت روماتوئید رابطه معنی‌داری دارد(۳۷-۳۲). بر این اساس این احتمال وجود دارد که که سطح بیان FGF-21 در PBMCs افراد جوان سالم نیز با ترکیب غیرطبیعی بدن مرتبط باشد. بنابراین با توجه به شیوع بالای چاقی و اهمیت این مشکل به عنوان یک مشکل جهانی، انجام مطالعاتی که به یافتن مکانیسم‌های این مشکل کمک کند، ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی تعیین رابطه شاخص‌های تن‌سنجی شامل نمایه توده بدن و نسبت دور کمر به دور باسن و ترکیب بدن شامل توده بدون چربی و توده چربی با بیان ژن FGF-21 در *PBMCs* بزرگسالان جوان سالم انجام شد.

• مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی تحلیلی است. افراد شرکت کننده در مطالعه با روش نمونه گیری تصادفی طبقه بندی شده از میان دانشجویان دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذیی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بین دی تا بهمن ۱۴۰۱، ۳۰ نفر از دانشجویان، انتخاب شدند. این پژوهش، پس از تأیید کمیته اخلاق انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور با اخذ کد اخلاق IR.SBMU.NNFTRI.REC.1401.050 انجام شد. از کلیه افراد رضایت آگاهانه گرفته شد. کلیه مراحل بر اساس آخرین ویرایش دستورالعمل‌های اعلامیه هلسینکی (۳۸) اجرا گردید و اطلاعات تمامی افراد شرکت‌کننده، محرمانه باقی ماند.

جامعه هدف، افراد بزرگسال جوان سالم بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از؛ افراد ۳۰-۱۸ سال، تمایل به همکاری و تکمیل فرم رضایت آگاهانه، نمایه توده بدن بین

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]
[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

۱۸/۵ تا ۳۵ کیلوگرم/مترمربع و سطح فعالیت بدنی پایین تا متوسط. معیارهای عدم ورود عبارت بود از؛ باردار، شیرده، ابتلا به بیماری‌های تیروئید، پرفشاری خون، قلبی عروقی، دیابت، کبد چرب و سایر بیماری‌های مزمن، مصرف الکل و سیگار، تغییر وزن بیش از ۵ کیلوگرم در سه ماه اخیر، پیروی از رژیم-های مختلف غذایی کاهش وزن و شرکت در مطالعات دیگر در سه ماهه گذشته.

ارزیابی تن سنجی و ترکیب بدن

ارزیابی تن‌سنجی و ترکیب بدن کلیه افراد شرکت کننده قبل از خونگیری انجام شد. وزن افراد با لباس سبک و با دقت ۱۰۰ گرم و قد آن‌ها با استفاده از قد سنج در حالت ایستاده و مستقیم بدون کفش و در حالی که کتف‌ها در وضعیت عادی بودند، با دقت یک میلیمتر اندازه‌گیری شد. سپس نمایه توده بدن با تقسیم نمودن وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر مربع) به دست آمد. ترکیب بدن شرکت‌کنندگان با استفاده از دستگاه بایوالکتریکال امپدانس آنالایزر (شرکت Jawon Medical، مدل X-CONTACT۳۵۸، کشور کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. شرایط اعلام شده به افراد برای انجام این تست شامل این موارد بود؛ ناشتایی حداقل ۶ ساعته، دریافت آب کافی روز قبل از انجام آنالیز، عدم دریافت کافئین در روز انجام آنالیز، عدم انجام فعالیت بدنی سنگین در روز قبل از انجام آنالیز، به همراه نداشتن زیورآلات و وسایل الکترونیکی در زمان انجام آنالیز، خالی بودن مثانه در زمان انجام آنالیز. خانم‌ها در دوره قاعدگی نبودند و همچنین آنالیز با حداقل لباس و بدون جوراب انجام شد.

فعالیت بدنی

میزان فعالیت بدنی افراد شرکت کننده با تکمیل پرسشنامه بین المللی فعالیت بدنی معتبر توسط کارشناس تغذیه آموزش دیده تکمیل شد و میزان فعالیت بدنی بر حسب معادل متابولیک (Metabolic Equivalent, MET) در ساعت در هفته (MET/ minutes/week) محاسبه گردید (۳۹). با توجه به اینکه مطالعات پیشین نشان داده‌اند که فعالیت بدنی ممکن است بر سطح سرمی FGF-21 اثرگذار باشد (۴۰) و در نتیجه بر بیان ژن آن در PBMCs نیز ممکن است تأثیر داشته باشد، جهت همسان‌سازی نمونه‌ها از نظر میزان فعالیت بدنی، افراد با سطح فعالیت کمتر از ۱۵۰۰ MET دقیقه در هفته وارد مطالعه شدند.

جداسازی PBMCs

به منظور جداسازی PBMCs، ۵ سی‌سی خون از هر فرد در وضعیت ناشتایی گرفته شد و در لوله حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ریخته شد. جداسازی سلول‌ها با استفاده از محلول فایکول (نام تجاری Lymphodex, Innotrain، ساخت کشور آلمان) انجام شد. به منظور تهیه محلول خون رقیق شده، ابتدا ۵ سی‌سی از محلول نمک فسفات با خاصیت بافری (Phosphate-buffered saline; PBS) را که یکبار اتوکلاو شده بود با ۵ سی‌سی خون به آرامی مخلوط گردید. در یک فالکون مجزا، ۴ سی‌سی محلول فایکول اضافه و محلول خون رقیق شده به آرامی با پیپت پاستور به آن اضافه شد تا فازهای محلول حفظ شوند و سپس لوله‌های فالکون در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ RPM به مدت ۳۰ دقیقه قرار داده شد. در مرحله بعد سلول‌های PBMC تشکیل شده در وسط دو فاز با پیپت، جداسازی گردید و دو بار با ۷ سی‌سی از محلول PBS در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۲۰۰۰ RPM به مدت ۱۰ دقیقه شستشو داده شد. در انتها ۱ سی‌سی از محلول RNX Plus (شرکت سیناکلون، کشور ایران) به پلت تشکیل شده در فالکون، اضافه گردید و بعد از مخلوط کردن آن، داخل میکروتیوب و در فریزر ۸۰- درجه سانتیگراد تا اتمام مراحل نمونه‌گیری نگهداری شد. تمامی مراحل ذکر شده، زیر هود لامینار و در شرایط استریل انجام گردید.

استخراج RNA و سنتز cDNA

بر اساس پروتکل کیت استخراج RNA، (RNX-plus، شرکت سیناکلون، کشور ایران) استخراج RNA انجام شد و غلظت و خلوص RNA نیز با استفاده از نانودراپ تعیین گردید. سنتز cDNA با استفاده از پروتکل کیت (شرکت یکتاتجهیز، کشور ایران) انجام شد.

آزمایش Real-time Polymerase Chain Reaction

از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز PCR (Polymerase Chain Reaction) برای تکثیر و تعیین کمیت مولکول‌های DNA مورد نظر استفاده شد. بر اساس مطالعات پیشین، ژن glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) به عنوان ژن مرجع انتخاب شد (۴۱). به منظور تعیین بیان ژن FGF-21 با روش Real-time-PCR، ابتدا توالی forward و reverse پرایمرهای اختصاصی برای ژن‌های FGF-21 و GAPDH طراحی گردید. پرایمرها از شرکت زیست فناوری پیشگام، کشور ایران تهیه گردید. توالی‌های مربوطه در جدول ۱ شان داده شده است. پس از تنظیم پرایمر هر ژن و تعیین اختصاصی بودن آن به منظور تأیید درستی نتایج PCR، با استفاده از ژل آگارز ۱/۵ درصد با قرار دادن نمونه‌ها در دستگاه الکتروفورز بررسی شد. در نهایت باندهای تشکیل شده با استفاده از الکتروفورگرام مشاهده شد و بر اساس تعداد جفت بازها با باند مرجع مقایسه و برای استفاده در ادامه مراحل، تأیید شد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده برای Real time PCR

ژن انسانی	سکانس (5' → 3')	طول محصول (جفت باز)
FGF-21-forward	GAGTCAAGACATCCAGGTTCC	۱۱۶
FGF-21-reverse	ATTGTATCCGTCCTCAAGAAGC	
GAPDH-forward	CATCAAGAAGGTGGTGAAGCAG	۱۲۰
GAPDH-reverse	GCGTCAAAGGTGGAGGAGTG	

FGF-21, fibroblast growth factor-21; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; PCR, polymerase chain reaction

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

داده‌ها با استفاده از نسخه ۲۱ نرم افزار آماری (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف و نمودار چندک-چندک به منظور ارزیابی نرمالیتی داده‌ها استفاده شد. داده‌های توصیفی با گزارش توزیع فراوانی (تعداد و درصد) و داده‌های کمی غیرنرمال با گزارش میانه (دامنه بین چارکی) نشان داده شدند. به منظور مقایسه بین شرکت‌کنندگان زن و مرد برای داده‌های کیفی از آزمون کای اسکوئر و برای داده‌های کمی غیرنرمال از آزمون من ویتنی استفاده شد. به منظور تعیین رابطه بیان ژن FGF-21 با شاخص‌های تن‌سنجی و ترکیب بدن از رگرسیون خطی استفاده شد. در این پژوهش، p-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

• یافته‌ها

ویژگی‌های دموگرافیک، تن سنجی و ترکیب بدن کلیه شرکت کنندگان و به تفکیک جنسیت در جدول ۲ نشان داده شده است. میانه (دامنه بین چارکی) سن شرکت‌کنندگان (۲۶-۲۱) ۲۲ سال بود. بین زنان و مردان شرکت‌کننده از نظر سن، مقطع تحصیلی و سطح فعالیت بدنی، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. مردان در مقایسه با زنان به طور معنی‌داری، نمایه توده بدن (P= ۰/۰۴۹) و توده عضلانی (P<۰/۰۰۱) بالاتری داشتند.

ارتباط ΔCT FGF-21 با متغیرهای تن سنجی و ترکیب بدن شرکت‌کنندگان در جدول ۳ نشان داده شده است. رابطه معکوس معنی‌دار بین نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی و چربی احشایی با ΔCT FGF-21 مشاهده شد که نشان دهنده آن است که با افزایش این متغیرها، بیان ژن FGF-21 به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. بین توده عضلانی و بیان ژن FGF-21 رابطه معنی‌داری مشاهده نشد.

جدول ۲. ویژگی‌های دموگرافیک، تن سنجی و ترکیب بدن مردان و زنان شرکت‌کننده

متغیرها*	کل (n= ۳۰)	مرد (n= ۱۵)	زن (n= ۱۵)	P-value**
سن، سال	۲۲ (۲۶-۲۱)	۲۲ (۲۶-۲۰)	۲۲ (۲۶-۲۱)	۰/۷۳۶
مقطع تحصیلی، تعداد (درصد)				۰/۹۲۴
کارشناسی	۱۵ (۵۰)	۷ (۴۶/۷)	۸ (۵۳/۳)	
کارشناسی ارشد	۱۱ (۳۶/۷)	۶ (۴۰)	۵ (۳۳/۳)	
دکتری تخصصی	۴ (۱۳/۳)	۲ (۱۳/۳)	۲ (۱۳/۳)	
سطح فعالیت بدنی، معادل متابولیک/دقیقه/هفته	۴۱۴ (۵۸۷-۲۸۴)	۴۳۶ (۵۸۰-۲۸۵)	۳۷۵ (۶۳۸-۲۶۴)	۰/۹۸۳
نمایه توده بدن، کیلوگرم/مترمربع	۲۳/۳ (۲۵/۶-۲۱/۳)	۲۵/۴ (۲۸/۲-۲۱/۷)	۲۲/۹ (۲۴/۵-۲۰/۵)	۰/۰۴۹
نسبت دور کمر به دور باسن	۰/۸ (۰/۸۳-۰/۷۶)	۰/۸۲ (۰/۸۷-۰/۷۸)	۰/۷۹ (۰/۸۲-۰/۷۲)	۰/۰۶۱
توده عضلانی، کیلوگرم	۲۸/۵ (۳۵/۰-۲۳/۴)	۳۵/۰ (۳۷/۴-۳۱/۳)	۲۳/۵ (۲۵/۶-۲۲/۶)	<۰/۰۰۱
توده چربی، کیلوگرم	۱۸/۳ (۲۱/۷ -۱۱/۷)	۱۵/۱ (۲۷/۴-۱۱/۷)	۱۸/۶ (۲۱/۶-۱۲/۰)	۰/۹۱۷
سطح چربی احشایی	۷/۵ (۹-۵/۵)	۸ (۱۰-۶)	۷ (۹ -۳)	۰/۱۸۸

* کلیه مقادیر به غیر از مقطع تحصیلی، به صورت میانه (دامنه بین چارکی) گزارش شده است.

** آزمون کای اسکوئر برای متغیر مقطع تحصیلی و آزمون من ویتنی برای سایر متغیرها

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

جدول ۳. ارتباط ΔCT FGF-21 با متغیرهای تن سنجی و ترکیب بدن شرکت‌کنندگان

متغیرهای تن سنجی و ترکیب بدن	ΔCT FGF-21	
	β	*P-value
نمایه توده بدن، کیلوگرم/مترمربع	-۰/۵۱۶	۰/۰۰۴
نسبت دور کمر به دور باسن	-۰/۴۷۷	۰/۰۰۸
توده عضلانی، کیلوگرم	-۰/۳۳۳	۰/۰۷۲
توده چربی، کیلوگرم	-۰/۴۱۲	۰/۰۲۴
سطح چربی احشایی	-۰/۵۱۴	۰/۰۰۴

*رگرسیون خطی

FGF-21, fibroblast growth factor-21

• بحث

پژوهش حاضر با هدف تعیین رابطه بیان ژن FGF-21 در PBMCs با نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی، چربی احشایی و توده عضلانی در افراد جوان سالم انجام شد. یافته‌های این مطالعه رابطه مستقیم معنی‌داری بین بیان ژن FGF-21 و نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی و چربی احشایی نشان داد.

بر اساس دانش حاضر، مطالعات پیشین به بررسی رابطه بیان این ژن در PBMCs با شاخص‌های تن‌سنجی و ترکیب بدن در افراد جوان سالم نپرداخته است. مطالعات پیشین به بررسی رابطه سطح سرمی FGF-21 با متغیرهای تن‌سنجی و ترکیب بدن پرداختند که یافته‌های این مطالعات ضد و نقیض است. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه Zhang و همکاران که آنالیز ترکیب بدن با دستگاه بایوالکتریکال امپدانس آنالایزر انجام شد، بین سطح سرمی FGF-21 در بیماران مبتلا به سرطان معده با شاخص توده چربی و شاخص چربی زیرجلدی رابطه مستقیم معنی‌دار نشان داده شد ولی بین سطح سرمی FGF-21 با توده بدون چربی، رابطه معنی‌داری گزارش نشد (۴۲). در مطالعه Roh و همکاران، که آنالیز بدنی با دستگاه DXA انجام شد، سطح سرمی FGF-21 با توان عضلانی رابطه معکوس داشت ولی با توده عضلانی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۳۳) که همسو با مطالعه حاضر بود. در مطالعه Olszanecka و همکاران، سطح سرمی FGF-21 در افراد با نمایه توده بدن و درصد چربی بیشتر، بالاتر بود (۳۰) که همسو با مطالعه حاضر بود. در مطالعه Hanks و همکاران، آنالیز ترکیب بدن با استفاده از روش جذب اشعه ایکس با انرژی دوگانه (DXA یا Dual-energy X-ray absorptiometry) انجام شد، این مطالعه نشان داد که بین سطح سرمی FGF-21 با هر دو توده چربی و بدون چربی ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. در این مطالعه پس از تعدیل سن بلوغ و نمایه توده بدن در زنان ، ارتباط معکوس بین سطح سرمی FGF-21 با توده بدون چربی مشاهده شد. در گروه افراد چاق این مطالعه با تعدیل مقدار توده چربی، ارتباط معکوس بین سطح سرمی FGF-21 با توده بدون چربی گزارش شد (۴۳). یک مطالعه کوهورت در کشور کره نشان داد که سطح سرمی FGF-21 با کاهش سطح توده عضلانی و توان عضلانی ارتباط مستقیم دارد (۳۴) که ناهمسو با مطالعه حاضر بود. یافته‌های مطالعه Oflazoglu و همکاران، بین سطح سرمی FGF-21 با توده عضلانی رابطه مستقیم نشان داد (۳۲) که ناهمسو با مطالعه حاضر بود. در مطالعه Baker و همکاران، سطح سرمی بالای FGF-21 با سطح پایین توده بدون چربی همسو با مطالعه حاضر و با سطح بالای توده چربی ناهمسو با مطالعه حاضر ارتباط مستقیم داشت (۳۵). در مطالعه Gijbels و همکاران سطح سرمی FGF-21 با نمایه توده بدن و چربی احشایی رابطه معنی‌داری نشان نداد (۴۴) که ناهمسو با مطالعه حاضر بود. در اکثر مطالعاتی که رابطه معنی‌داری بین FGF-21 و متغیرهای تن‌سنجی و ترکیب بدن مشاهده نکردند، سطوح کل پلاسمایی پروتئینFGF-21 اندازه‌گیری شده بود که در گردش خون، به سرعت توسط برش آنزیمی (enzymatic cleavage) تجزیه می‌شود و آن را غیرفعال می‌کند (۴۵). بنابراین اندازه‌گیری غلظت زیست فعال FGF-21 به جای غلظت کل آن ممکن است از نظر فیزیولوژیکی مرتبط‌تر باشد.

فاکتور FGF-21 یک مولکول شبه هورمون با عملکردهای پلیوتروپیک است که هموستاز انرژی و متابولیسم لیپید و گلوکز را تنظیم می کند (۴۶). در سال های گذشته، FGF-21 به دلیل نقش مفید احتمالی خود در عوارض متابولیک مرتبط با چاقی، نظر محققین را به خود جلب کرده است. با این حال، مکانیسم‌های دقیقی که به موجب آن FGF-21 اعمال پلیوتروپیک خود را انجام می‌دهد، به طور کامل مشخص نشده و اطلاعات در مورد بیان ژن FGF-21 در بافت‌های انسانی محدود است، زیرا یافته‌های مطالعات حیوانی و انسانی در این

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

رابطه در تناقض است (۴۶). فاکتور FGF-21 با وضعیت متابولیک مرتبط است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که سطح سرمی FGF-21 با چاقی، انسولین ناشتا، تری گلیسیرید و افزایش خطر سندرم متابولیک ارتباط مستقیم دارد (۲۹). افزایش FGF-21 ممکن است یک پاسخ محافظتی برای کاهش استرس متابولیک به دنبال چاقی باشد. در مقابل، چاقی نیز ممکن است منجر به ایجاد مقاومت FGF-21 شود که یک تنظیم افزایشی (جبرانی) است. با افزایش توده چربی، اسیدهای چرب آزاد حاصل از بافت چربی احشایی عامل اصلی سنتز چربی کبد هستند و افزایش اسیدهای چرب آزاد در چاقی منجر به تحریک فعالیت گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پروکسی زوم-آلفا در کبد و در نهایت افزایش بیان FGF-21 می‌شود (۸).

بر اساس دانش حاضر، پژوهش حاضر، برای اولین بار رابطه بیان ژن FGF-21 را در PBMCs با پارامترهای ترکیب بدن و شاخص‌های تن‌سنجی در افراد جوان سالم مورد بررسی قرار داد. با این وجود این مطالعه دارای محدودیت نیز می‌باشد. یکی از این موارد، نداشتن گروه کنترل بود تا امکان مقایسه بیان این ژن را در PBMCs افراد چاق با افراد با وزن طبیعی فراهم کند. سطح سرمی پروتئین FGF-21 در این پژوهش مورد بررسی قرار نگرفت. با توجه به محدود بودن حجم نمونه این مطالعه، طبقه بندی پیامدها بر اساس جنسیت و متغیرهای تن‌سنجی امکان‌پذیر نبود. همچنین این مطالعه، با توجه به نوع طراحی (مقطعی تحلیلی) و تعیین همزمان مواجهه و پیامد، رابطه علت و معلولی را نشان نمی‌دهد.

نتایج این مطالعه نشان داد که بین نمایه توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن، توده چربی و سطح چربی احشایی با بیان ژن FGF-21 در PBMCs افراد بزرگسال جوان سالم به طور معنی‌داری رابطه مستقیم وجود دارد. اما بین توده عضلانی و بیان این ژن رابطه معنی‌داری مشاهده نشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بالاتر در افراد با وزن طبیعی و افراد چاق با اندازه‌گیری بیان ژن FGF-21 و اندازه‌گیری سطح سرمی فرم زیست فعال آن به طور همزمان به بررسی ارتباط این ژن با فاکتورهای تن سنجی و ترکیب بدن و همچنین با سایر عوامل متابولیک مانند مقاومت به انسولین بپردازند. به نظر می‌رسد FGF-21 به عنوان یک تنظیم کننده مهم متابولیسم لیپید و گلوکز، برای ارزیابی اثربخشی درمان‌های چاقی و بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع ۲ در کارآزمایی‌های بالینی آینده می‌تواند مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر، بخشی از طرح تحقیقاتی با شماره ۰۱-۴۳۰۰۲۲۱۴، مصوب شورای پژوهشی انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از حامی مالی و شرکت‌کنندگان محترم در این پژوهش اعلام می‌کنند. همچنین این مقاله از داده‌های پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد علوم تغذیه، مصوب معاونت آموزشی دانشکده علـوم تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشـکی شـهید بهشـتی استخراج شده است.

References

1. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nature reviews Endocrinology. 2019;15(5):288-98.
2. Nour TY, Altintaş KH. Effect of the COVID-19 pandemic on obesity and it is risk factors: a systematic review. BMC public health. 2023;23(1):1018.
3. Dhawan D SS. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2020.
4. Whitlock G LS, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet (London, England). Lancet (London, England). 2009.
5. Bays HE, Gonsahn-Bollie S, Younglove C, Wharton S. Obesity Pillars Roundtable: Body mass index and body composition in Black and Female individuals. Race-relevant or racist? Sex-relevant or sexist? Obesity Pillars (Online). 2022;4:100044.
6. Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. J Clin Invest. 2005;115(6):1627-35.
7. Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(3):235-53.
8. Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. Cell Metab. 2007;5(6):426-37.
9. Epperlein S, Gebhardt C, Rohde K, Chakaroun R, Patt M, Schamarek I, et al. The Effect of FGF21 and Its Genetic Variants on Food and Drug Cravings, Adipokines and Metabolic Traits. Biomedicines. 2021;9(4).
10. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. Cell Metab. 2007;5(6):415-25.
11. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonenkov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. FEBS Lett. 2008;582(27):3805-10.
12. Erickson A, Moreau R. The regulation of FGF21 gene expression by metabolic factors and nutrients. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;30(1).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

13. Tanimura Y, Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Mizushima K, Naito Y, et al. Acute exercise increases fibroblast growth factor 21 in metabolic organs and circulation. Physiol Rep. 2016;4(12).

14. Fazeli PK, Lun M, Kim SM, Bredella MA, Wright S, Zhang Y, et al. FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. J Clin Invest. 2015;125(12):4601-11.

15. Mraz M, Bartlova M, Lacinova Z, Michalsky D, Kasalicky M, Haluzikova D, et al. Serum concentrations and tissue expression of a novel endocrine regulator fibroblast growth factor-21 in patients with type 2 diabetes and obesity. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(3):369-75.

16. Lundsgaard AM, Fritzen AM, Sjøberg KA, Myrmel LS, Madsen L, Wojtaszewski JFP, et al. Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. Mol Metab. 2017;6(1):22-9.

17. Prida E, Álvarez-Delgado S, Pérez-Lois R, Soto-Tielas M, Estany-Gestal A, Fernø J, et al. Liver brain interactions: focus on FGF21 a systematic review. International journal of molecular sciences. 2022;23(21):13318.

18. von Holstein-Rathlou S, BonDurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, et al. FGF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver. Cell Metab. 2016;23(2):335-43.

19. Baruch A, Wong C. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klothoβ complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans. 2020;117(46):28992-9000.

20. Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, et al. FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. Cell Metab. 2016;23(2):344-9.

21. Ameka M, Markan KR. Liver Derived FGF21 Maintains Core Body Temperature During Acute Cold Exposure. 2019;9(1):630.

22. Owen BM, Ding X, Morgan DA, Coate KC, Bookout AL, Rahmouni K, et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. Cell Metab. 2014;20(4):670-7.

23. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. Diabetologia. 2012;55(9):2319-26.

24. Kaufman A, Abuqayyas L, Denney WS, Tillman EJ, Rolph T. AKR-001, an Fc-FGF21 Analog, Showed Sustained Pharmacodynamic Effects on Insulin Sensitivity and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Patients. Cell reports Medicine. 2020;1(4):100057.

25. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet (London, England). 2019;392(10165):2705-17.

26. Flippo KH, Potthoff MJ. Metabolic Messengers: FGF21. 2021;3(3):309-17.

27. Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, Pfeiffer AF, Möhlig M, Mai K, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians. Diabetes Care. 2013;36(1):145-9.

28. Dushay J, Chui PC, Gopalakrishnan GS, Varela-Rey M, Crawley M, Fisher FM, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2010;139(2):456-63.

29. Zhang X, Yeung DC, Karpisek M, Stejskal D, Zhou ZG, Liu F, et al. Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans. Diabetes. 2008;57(5):1246-53.

30. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Wdowczyk M, Owczarek A, Chudek J. Circulating FGF21 levels are related to nutritional status and metabolic but not hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology. 2015;172(2):173-9.

31. Kang YE, Kim JT, Lim MA, Oh C, Liu L, Jung SN, et al. Association between Circulating Fibroblast Growth Factor 21 and Aggressiveness in Thyroid Cancer. Cancers (Basel). 2019;11(8).

32. Oflazoglu U, Caglar S, Yılmaz HE, Önal HT, Varol U, Salman T, et al. The relationship between sarcopenia detected in newly diagnosed colorectal cancer patients and FGF21, irisin and CRP levels. European geriatric medicine. 2022;13(4):795-803.

33. Roh E, Hwang SY, Yoo HJ, Baik SH, Cho B, Park YS, et al. Association of plasma FGF21 levels with muscle mass and muscle strength in a national multicentre cohort study: Korean Frailty and Aging Cohort Study. Age and ageing. 2021;50(6):1971-8.

34. Jung HW, Park JH, Kim DA, Jang IY, Park SJ, Lee JY, et al. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults. Bone. 2021;145:115877.

35. Baker JF, Katz P, Weber DR, Gould P, George MD, Long J, et al. Adipocytokines and Associations With Abnormal Body Composition in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research. 2023;75(3):616-24.

36. Bag Soytas R, Suzan V, Arman P, Emiroglu Gedik T, Unal D, Cengiz M, et al. Association of FGF-19 and FGF-21 levels with primary sarcopenia. Geriatr Gerontol Int. 2021;21(10):959-62.

37. Gould PW, Zemel BS, Taratuta EG, Baker JF. Circulating Fibroblast Growth Factor-21 Levels in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics, Body Composition, and Physical Functioning. J Rheumatol. 2021;48(4):504-12.

38. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Jama. 2013;310(20):2191-4.

39. Vasheghani-Farahani A, Tahmasbi M, Asheri H, Ashraf H, Nedjat S, Kordi R. The Persian, last 7-day, long form of the International Physical Activity Questionnaire: translation and validation study. Asian J Sports Med. 2011;2(2):106-16.

40. Porflitt-Rodríguez M, Guzmán-Arriagada V, Sandoval-Valderrama R, Tam CS, Pavicic F, Ehrenfeld P, et al. Effects of aerobic exercise on fibroblast growth factor 21 in overweight and obesity. A systematic review. Metabolism: clinical and experimental. 2022;129:155137.

41. Karami M, Mehrabi F, Allameh A, Pahlevan Kakhki M, Amiri M, Emami Aleagha MS. Klotho gene expression decreases in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 2017;381:305-7.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

42. Zhang Y, Jiang L, Su P, Ma Z, Kang W, Ye X, et al. Association between Plasma FGF21 Levels and Body Composition in Patients with Gastric Cancer. Nutrition and Cancer. 2022;75(1):349-56.

43. Hanks LJ, Casazza K, Ashraf AP, Wallace S, Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor-21, body composition, and insulin resistance in pre-pubertal and early pubertal males and females. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82(4):550-6.

44. Gijbels A, Schutte S, Esser D, Michielsen C, Siebelink E, Mars M. Plasma FGF21 Levels Are Not Associated with Weight Loss or Improvements in Metabolic Health Markers upon 12 Weeks of Energy Restriction: Secondary Analysis of an RCT. 2022;14(23).

45. Coppage AL, Heard KR, DiMare MT, Liu Y, Wu W, Lai JH, et al. Human FGF-21 Is a Substrate of Fibroblast Activation Protein. PloS one. 2016;11(3):e0151269.

46. Lewis JE, Ebling FJP, Samms RJ, Tsintzas K. Going Back to the Biology of FGF21: New Insights. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2019;30(8):491-504.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]

Correlations of Anthropometric and Body Composition Parameters with Fibroblast Growth Factor-21 Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Healthy Young Adults

*Mirhoseini MS[1], Eslamian G[*2], Ghorbani A[*3], Zand H[4], Vasheghani Farahani S[5]*

1- MSc. in Nutrition Sciences, Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*2- *Corresponding author: Assistant Prof, Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: gh.eslamian@sbmu.ac.ir*

*3- *Corresponding author: Assistant Prof, Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Email: arman.ghorbani@sbmu.ac.ir*

4- Prof, Department of Cellular and Molecular Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- MSc. in Nutrition Sciences, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received 2 Mar, 2024 **Accepted 8 Apr, 2024**

Background and Objectives: Fibroblast growth factor-21 (FGF-21) is a potent activator of glucose uptake associated with insulin resistance, metabolic syndrome and obesity. The aim of this study was to assess relationships between the anthropometric parameters, body composition, and FGF-21 gene expression in peripheral blood mononuclear cells in healthy young adults.

Materials & Methods: This cross-sectional analytical study included 30 healthy young adults from Shahid Beheshti University of Medical Sciences, 1401. The FGF-21 gene expression in peripheral blood mononuclear cells was assessed using real-time polymerase chain reaction technique. Body composition was assessed using bioelectrical impedance analysis. Linear regression was used to assess relationships of anthropometric and body composition parameters with the gene expression.

Results: The median (interquartile range) age and body mass indices of the participants were 22 (21–26) years and 23.3 (21.25–3.6) kg/m^2, respectively. Significant inverse relationships were detected between FGF-21 ΔCT in peripheral blood mononuclear cells and body mass index (β = -0.516), waist-to-hip ratio (β = -0.477), total fat mass (β = -0.412) and visceral fat (β = -0.514) ($p < 0.05$). This indicated that higher values of these variables were associated to the increased FGF-21 gene expression. No significant relationships were observed between the muscle mass and FGF-21 gene expression.

Conclusion: Results of this study demonstrated significant positive associations between the FGF-21 gene expression in peripheral blood mononuclear cells and the body composition, waist-to-hip ratio, fat mass and visceral fat in healthy young individuals. Further studies are warranted to verify alignment of FGF-21 gene expression in peripheral blood mononuclear cells, as easily accessible human cells, with serum levels.

Keywords: Fibroblast Growth Factor-21, Body Mass Index, Waist-to-hip ratio, Fat mass, Muscle mass

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2025-12-11]

[DOI: 10.61186/nsft.19.2.1]