

اختلال عملکرد آنزیم‌های اسید چرب سنتتاز و استیل کوآکربوکسیلاز در بافت چربی احشایی

احسان خلیلی^۱، نغمه جنت علیپور^۲، رضا مشکانی^۳، کرم اله طولابی^۴، سلاله

امامقلی پور^۱

چکیده

زمینه و هدف: بررسی سازوکار مسیرهای لیپوژنز و آدیپوژنز به منظور مقابله با چاقی توجه محققان را به خود جلب کرده است. هدف این مطالعه، بررسی بیان ژن Fatty Acid Synthase (FAS) و Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) در تنظیم لیپوژنز و آدیپوژنز در بافت چربی احشایی افراد چاق و افراد با وزن طبیعی است.

روش بررسی: ۳۹ نفر از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان‌های لقمان، عرفان، سینا و امام خمینی (ره) در مطالعه وارد شدند که ۱۹ نفر از آن‌ها افراد چاق (شاخص توده بدنی بیشتر یا برابر 30 kg/m^2 بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی) تحت عمل جراحی بایپس و اسلیو و ۲۰ نفر از آن‌ها افراد سالم (شاخص توده بدنی در محدوده 18.5 kg/m^2 الی 24.99 بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی) تحت عمل جراحی انتخابی قرار گرفته بودند. همه شرکت‌کنندگان خانم‌های ۲۰ تا ۵۰ ساله غیر یائسه بودند. سنتز cDNA با استفاده از RNA استخراج‌شده از بافت‌های چربی احشایی صورت پذیرفت. با استفاده از روش Real-Time Polymerase Chain Reaction میزان بیان ژن‌های FAS و ACC در گروه‌های مورد مطالعه بررسی گردید. داده‌های بیان ژن بر اساس ژن‌های کنترل داخلی β -Actin و GAPDH نرمال‌سازی شدند. ارتباط بین بیان ژن‌های مورد مطالعه با متغیرهای تن‌سنجی و فاکتورهای بیوشیمیایی بررسی شد.

یافته‌ها: در بافت چربی احشایی افراد چاق بیان ژن‌های FAS و ACC نسبت به افراد با وزن نرمال افزایش نشان می‌داد. آنالیز همبستگی حاکی از یک ارتباط مستقیم بین بیان ژن‌های FAS و ACC با شاخص‌های چاقی نظیر شاخص توده بدنی، دور کمر و دور باسن بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که چاقی با اختلال عملکرد FAS و ACC در لیپوژنز و آدیپوژنز در ارتباط است.

واژه‌های کلیدی: چاقی، استیل کوآکربوکسیلاز، اسید چرب سنتتاز، بافت چربی

دریافت مقاله: دی ۱۳۹۸

پذیرش مقاله: فروردین ۱۳۹۹

* نویسنده مسئول:

سلاله امامقلی پور؛

دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

Email :
semamgholipour@sina.tums.ac.ir

۱ استادیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳ استاد گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴ دانشیار گروه جراحی عمومی، بیمارستان امام خمینی، تهران، ایران

مقدمه

چاقی به‌عنوان یکی از مشکلات بهداشت عمومی در سراسر جهان است (۱ و ۲). شواهد بسیار حاکی از آن است که پیشرفت چاقی اغلب با مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو، بیماری قلبی-عروقی، سرطان، کبد چرب غیر الکلی و افزایش فشار خون در ارتباط است؛ به طوری که بالغ بر سه میلیون و چهارصد هزار نفر سالیانه در جهان از چاقی و عوارض آن جان خود را از دست می‌دهند (۵-۲). چاقی به‌عنوان یک بیماری هایپر تروفیک نیز شناخته شده است؛ زیرا با افزایش توده بافت چربی سفید همراه است (۶). در گذشته تصور بر این بود که بافت چربی یک عضو غیر فعال است، اما امروزه به‌عنوان یک عضو فعال و اندوکراین در نظر گرفته می‌شود (۸ و ۷)، و نقش حیاتی در کنترل متابولیسم بدن از طریق تنظیم هموستاز انرژی، تمایز آدیپوسیت‌ها و حساسیت به انسولین دارد (۱۰ و ۹). بافت چربی از نوع بافت همبندی سست است و حاوی سلول‌های بخش عروقی-استرومایی شامل پره‌آدیپوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروق و سلول‌های التهابی (ماکروفاژها) است. قسمت عمده‌ی بافت چربی از آدیپوسیت‌ها تشکیل شده است که نقش عمده‌ی آن در ذخیره‌ی انرژی به فرم لیپید دارند (۱۱ و ۷). آدیپوسیت‌های کوچک به‌عنوان یک مخزن یا بافر قوی عمل می‌کنند که اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسریدها را به آرامی پس از مصرف غذا جذب می‌کنند. با بزرگتر شدن آدیپوسیت‌ها، عملکرد آن‌ها دچار اختلال می‌شود. از نظر آناتومی، بافت چربی بدن به نسبت‌های مختلف توزیع شده است. چربی موجود در حفره‌ی شکمی به دو نوع احشایی و زیرپوستی تقسیم می‌گردد. چربی اطراف احشای شکمی در مزانتریوم و امتموم قرار دارد که با چربی زیر جلدی متفاوت بوده و هرکدام ویژگی‌های متابولیکی خود را دارد. چاقی شکمی نسبت به چاقی محیطی خطر بیشتری برای ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی، چاقی و دیابت به همراه داشته است (۱۳ و ۱۲). این دو بافت از نظر نوع آدیپوسیت و عملکرد اندوکرینی، فعالیت لیپولیزی، پاسخ به انسولین و دیگر هورمون‌ها با یکدیگر متفاوتند. پیشنهاد شده است که بافت چربی احشایی (VAT: Visceral Adipose Tissue) از نظر متابولیکی فعالتر از بافت چربی زیرپوستی (SAT: Subcutaneous Adipose Tissue) بوده

و به لیپولیز حساس‌تر است، همچنین VAT مقاومت به انسولین بیشتری نسبت به SAT از خود نشان می‌دهد. به‌علاوه VAT ظرفیت بیشتری برای تولید اسیدهای چرب آزاد و برداشت گلوکز دارد و به تحریک آدنرژیک حساس‌تر بوده در حالی که SAT تمایل بیشتری به بازجذب اسیدهای چرب آزاد و تری‌گلیسرید در گردش خون دارد (۱۲ و ۸). افزایش تجمع چربی در حفره‌ی داخل شکمی را اصطلاحاً چاقی احشایی می‌گویند. مطالعات بر روی بیماران چاق نشان داده است که تجمع VAT با اختلال در متابولیسم قند و چربی همراه است (۱۴). بافت چربی احشایی دارای چندین عملکرد اندوکرینی، متابولیکی و ایمنی می‌باشد (۱۵).

به‌طور کلی، تجمع تری‌گلیسرید توسط تعادل بین سنتز چربی (لیپوژنز) و شکستن چربی (لیپولیز یا اکسیداسیون اسید چرب) تنظیم می‌شود (۱۶). اختلال در روند لیپوژنز و تنظیم آن در پاتوژنز و اتیولوژی چاقی نقش مهمی ایفا می‌کند. عدم تعادل در انرژی مصرفی و دریافتی یکی از مشخصه‌های اصلی چاقی است (۳). هنگامی که انرژی دریافتی بیش از انرژی مصرفی باشد، فرد در معرض چاقی قرار می‌گیرد. لیپوژنز فرایندی فیزیولوژیک است که منجر به سنتز اندوژن اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید می‌شود. این فرایند عمدتاً در بافت چربی روی می‌دهد (۱۷ و ۳). در فرایند لیپوژنز افزایش سایز آدیپوسیت‌ها و به دنبال آن ترشح آدیپوسیتوکین‌های پیش التهابی مشاهده شده است. مسیر لیپوژنز برای حفظ کنترل هموستاز انرژی بین بافت‌های اکسیداتیو (کبد، ماهیچه و قلب) و اندام‌های محیطی به‌ویژه بافت چربی به‌طور مداوم ارتباط برقرار می‌کند. هنگامی که روند لیپوژنز به طور بی‌وقفه ادامه می‌یابد (۱۸)، اسیدهای چرب آزاد بیش از حد از بافت چربی رها می‌شود (۱۹) و در بافت‌هایی غیر از بافت چربی (شامل: کبد، قلب، پانکراس و عضله) به‌صورت تری‌گلیسرید ذخیره می‌شود. ادامه‌ی روند لیپوژنز و اختلال در روند تنظیم آن با اختلال عملکرد و مرگ سلولی همراه است (۱۸). فرایند لیپوژنز توسط شبکه گسترده‌ای از ژن‌ها کنترل می‌شود که از مهمترین آنها می‌توان به آنزیم‌های کلیدی مسیر لیپوژنز مانند استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) و اسید چرب سنتتاز (FAS) اشاره کرد (۳). آنزیم‌های FAS و ACC آنزیم‌های مهم سنتز لیپید هستند که نقص تنظیمی آن‌ها در ایجاد و توسعه چاقی دارای اهمیت است. آنزیم FAS

(وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران)، عرفان و لقمان (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)، انتخاب شدند و طبق نظر پزشک جراح کاندیدای عمل‌های جراحی انتخابی (کوله سیستکتومی، فتق شکمی، آپاندکتومی، فتق دیافراگم) قرار داشتند. این افراد در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند. معیارهای ورود مطالعه برای تمام افراد شرکت‌کننده در این مطالعه عدم ابتلا به دیابت نوع یک و دو، نداشتن بیماری‌های قلبی-عروقی، عدم ابتلا به بیماری‌های التهاب حاد و مزمن، بیماری‌های عفونی، سرطان، عدم جراحی در سی روز گذشته قبل از ورود به مطالعه، عدم درمان با داروهای استروئیدی سه ماه قبل از عمل جراحی بود. به‌منظور بررسی میزان التهاب، سطح سرمی hs-CRP به‌عنوان شاخص التهابی، در تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه سنجش شد. هیچ‌یک از افراد مورد مطالعه، حداقل شش ماه پیش از عمل داروهای کاهنده‌ی لیپید و داروهای کنترل‌کننده‌ی وزن دریافت نکرده بودند.

این طرح دارای کد اخلاقی IR.TUMS.IKHC.REC.1396.3274 مصوب مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد و با گرفتن رضایت‌نامه و آگاهی کامل از بیماران و حفظ اسرار بیماران صورت گرفت. برای هر دو گروه افراد چاق و افراد با وزن طبیعی، فرم جمع‌آوری اطلاعات مشابهی در نظر گرفته شد. اطلاعات مربوط به علایم حیاتی، دموگرافیک و تن‌سنجی نیز از بیماران ثبت گردید.

• خون‌گیری

بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی از افراد هر دو گروه، در لوله‌های لخته و مقدار ۳ میلی‌لیتر خون وریدی از افراد هر دو گروه، در لوله‌های حاوی ضدانعقاد EDTA جمع‌آوری شد. نمونه‌ها در جعبه حاوی یخ به‌منظور جداسازی پلاسما و انجام تست‌های بیوشیمیایی به آزمایشگاه منتقل گردید. سرم خون جمع‌آوری‌شده با سانتریفیوژ یخچال‌دار جداسازی و برای بررسی‌های بعدی در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

• نمونه‌گیری بافتی

پس از تأیید نهایی و اخذ رضایت‌نامه از افراد مورد مطالعه، میزان ۰/۵-۱ گرم VAT توسط پزشک متخصص در حین اعمال جراحی گرفته

نقش عمده‌ای در مسیر لیپوژنز دارد و مالونیل کوآ را به پالمیتات تبدیل می‌کند. آنزیم ACC نیز استیل کوآ را به مالونیل کوآ تبدیل می‌کند (۲۰). تعدادی از شواهد نشان می‌دهد که هدف قرار دادن تنظیم بیان این دو ژن از طریق تنظیم روند لیپوژنز در تشدید یا بهبود روند چاقی موثر می‌باشد. بر این اساس مطالعه‌ی بافت چربی و بررسی مسیر لیپوژنز برای درک اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۹). تاکنون مطالعات زیادی در مورد تغییرات بیان این دو ژن در بافت چربی افراد چاق و نیز مدل‌های حیوانی مربوط انجام شده است؛ اما نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته، متناقض می‌باشد (۲۳-۲۱). بر این اساس، در مطالعه‌ی حاضر با توجه به نقش عملکردی مسیر لیپوژنز در بافت چربی سفید، به بررسی بیان ژن‌های FAS و ACC در بافت چربی احشایی زنان چاق که تحت عمل جراحی کاهش وزن قرار گرفته‌اند، در مقایسه با زنان گروه کنترل که عمل‌های انتخابی به غیر از اعمال جراحی کاهش وزن در آنها صورت گرفته است، پرداخته می‌شود (۲۴). همچنین در این مطالعه به بررسی همبستگی احتمالی بین تغییرات بیان این دو ژن با شاخص‌های چاقی و پارامترهای متابولیکی نظیر مقاومت به انسولین پرداخته می‌شود.

روش بررسی

• انتخاب گروه مورد مطالعه

این مطالعه به‌صورت مورد شاهدی بر روی ۱۹ خانم چاق و ۲۰ خانم با وزن نرمال انجام شد. افراد گروه مطالعه، زنان چاق مراجعه‌کننده به بیمارستان تخصصی عرفان بودند که طبق نظر پزشک جراح، کاندیدای عمل جراحی بای‌پس (Bypass) و اسلیو (Sleeve) بودند. این افراد در محدوده‌ی سنی بین ۲۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند و شاخص توده بدنی آن‌ها بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی، بیشتر یا برابر 30 kg/m^2 بود. گروه شاهد از زنان با وزن طبیعی انتخاب شدند که شاخص توده بدنی این افراد بر اساس معیار سازمان بهداشت جهانی، $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ بود. این گروه، به دلیل اعمال جراحی کاهش وزن مراجعه کرده بودند و بیماری زمینه دیگری نداشتند.

این افراد از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان سینا، امام خمینی (ره)



شد. جایگاه اخذ بافت چربی احشایی، قسمت شکمی بود. بافت بلافاصله به لوله‌های فالكون استریل حاوی Roswell Park Memorial Institut (RPMI) روی یخ منتقل شد و نمونه‌ها سریعاً به گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل گردید.

• آماده‌سازی نمونه‌های بافتی

مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بافت چربی توسط محلول PBS استریل سرد شستشو داده شد. عروق خونی و بافت‌های غیر از بافت چربی از نمونه‌ی موردنظر جدا شد (همه‌ی مراحل در زمان کوتاه و روی یخ انجام شد). نمونه‌های بافت داخل هاون حاوی نیتروژن مایع انداخته شد. نمونه به آرامی در هاون کوبیده شد تا کاملاً پودر شود. مجدداً نیتروژن مایع اضافه شد و دوباره نمونه به آرامی کوبیده شد تا نمونه به صورت پودر یکنواخت درآید. پودر حاصل با تیغ بیستوری سرگرد از هاون جمع‌آوری و به کرایوتیوب انتقال داده شد. کرایوتیوب‌های اضافی در نیتروژن مایع سریعاً فریز شد و فوراً به فریزر -۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید.

• استخراج RNA و سنتز cDNA

استخراج RNA توتال از نمونه‌های بافت چربی با استفاده از کیت (RNeasy Lipid Tissue) بر اساس دستورالعمل کیت انجام شد. پس از استخراج، غلظت تمامی نمونه‌ها با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری با استفاده از نانودراپ تعیین شد. خلوص RNA نیز با بررسی جذب ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۶۰/۲۳۰ بررسی شد. میزان یک میکروگرم از RNA به منظور سنتز cDNA برای مرحله‌ی بعدی به کار رفت. سنتز cDNA با استفاده از کیت شرکت Takara (ژاپن) بر اساس دستورالعمل مربوط

صورت پذیرفت و برای آزمایش‌های بعدی در -۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

• روش تعیین کمی بیان ژن در Real-Time Polymerase Chain Reaction

در مطالعه‌ی حاضر، کمیت سنجی نسبی به روش C_p مقایسه‌ای انجام شد. در روش C_p مقایسه‌ای، از نمودارهای استاندارد هر ژن برای تعیین مقادیر کارایی واکنش تکثیر استفاده‌شده و میزان بیان از طریق مقادیر C_p محاسبه شدند (۲۵). برای این کار از پارامتر ΔC_p استفاده شد. در مطالعه‌ی حاضر از ژن‌های β -actin و GAPDH به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد و نتایج ژن‌های هدف به نتایج میانگین هندسی این دو ژن نرمال‌سازی شد. شایان‌ذکر است که بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری بین ژن‌های مرجع وجود نداشت، از این رو با اطمینان از عدم تأثیر چاقی بر روی بیان ژن‌های مذکور از آن‌ها به‌عنوان مرجع استفاده شد. به‌منظور انجام آزمایش Real-Time PCR از کیت BIOFACT استفاده شد. جهت انجام واکنش از سایبر گرین cDNA، آب مقطر و پرایمر با حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر استفاده شد. هم‌چنین دماها و زمان‌های واکنش مطابق دستورالعمل کیت به صورت فعال‌سازی اولیه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۱۵ ثانیه و چرخه تکثیر با دناتوراسیون در ۹۵ درجه به مدت ۵ ثانیه، اتصال پرایمر و تکثیر در دمای ۶۲ درجه به مدت ۳۰ ثانیه به تعداد ۴۰ سیکل تنظیم گردید. توالی پرایمرهای استفاده‌شده در این تحقیق جهت تکثیر ژن‌های FAS, GAPDH, b-Actin و ACC در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: پرایمرهای استفاده‌شده در این مطالعه

GAPDH	F	5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3'
	R	5'-GGCATGGACTGTGGTCATGAG-3'
β -Actin	F	5'-TCCTTCTGGGCAATGGAGT
	R	5'-ACTGTGTTGGCGTACAGGTC-3'
FAS	F	5' GAGGAAGGAGGGTGTGTTT3'
	R	5' CGGGGATAGAGGTGCTGA3'
ACC	F	5'-TGAGGACAGCAAGGCAAG-3'
	R	5'-CAGGACAGGCAGAGGAAGA-3'

شدند. اطلاعات دموگرافیک و تن‌سنجی افراد مورد مطالعه، شامل جنس، سن، شناسنامه‌ای، وزن، دور کمر، قد و شاخص توده بدنی با توجه به پرونده پزشکی افراد جمع‌آوری گردید. همان‌طور که

یافته‌ها

• ویژگی‌های تن‌سنجی و اطلاعات بالینی افراد مورد مطالعه

در این مطالعه ۱۹ خانم چاق و ۲۰ خانم با وزن نرمال بررسی

(ALT)، آلکانل فسفاتاز (ALP)، گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT) تفاوت معناداری ($P < 0.05$) بین گروه افراد چاق و گروه افراد با وزن نرمال مشاهده نگردید؛ اما میزان مقاومت به انسولین (HOMA-IR)(Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance)، توتال کلسترول، اسید اوریک، کراتینین، آلبومین، توتال پروتئین، HbA1C و (hs-CRP)(High-Sensitivity C-Reactive Protein) افراد چاق به‌طور معناداری بیشتر از افراد با وزن نرمال است. در مورد علائم حیاتی شامل فشارخون سیستولیک، فشارخون دیاستولیک تفاوت معناداری ($P > 0.05$) بین گروه افراد چاق و گروه افراد با وزن نرمال مشاهده نگردید.

در جدول ۲ آورده شده است بین دو گروه از نظر متغیر سن، نسبت دور کمر به دور باسن تفاوت معناداری (p-value) مشاهده نگردید؛ اما در خصوص متغیرهای وزن، دور کمر، دور باسن و شاخص توده بدنی تفاوت معناداری ($P > 0.05$) مشاهده گردید. اطلاعات مربوط به فاکتورهای بیوشیمیایی و علائم از اطلاعات موجود در پرونده پزشکی افراد جمع‌آوری گردید. فاکتورهای بیوشیمیایی شامل قندخون ناشتا (FBS)(Fasting Blood Sugar)، تری‌گلیسیرید، کلسترول لیوپروتئین با چگالی خیلی پایین (VLDL-C)(Very Low Density Lipoprotein Cholesterol)، کلسترول لیوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)(High-Density Lipoprotein Cholesterol)، اوره، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز

جدول ۲: نتایج حاصل از اطلاعات دموگرافیک، تن‌سنجی و فاکتورهای بیوشیمیایی در دو گروه مورد مطالعه

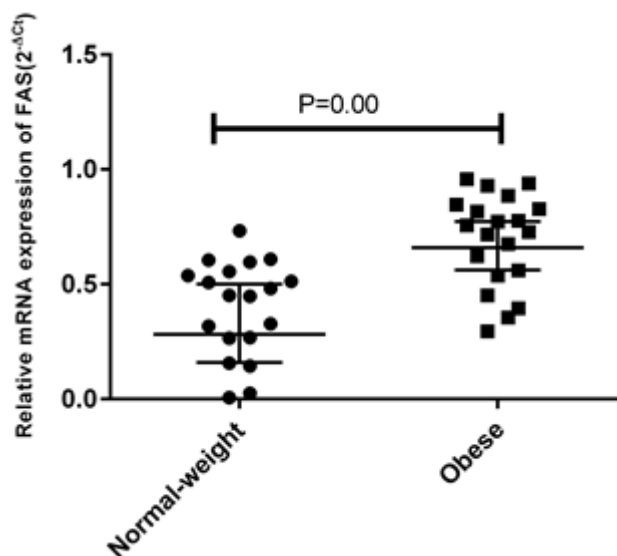
Characteristics	Non obese	Obese	p.value
سن (سال)	۳۸/۸۴±۹/۱۵	۳۴/۲۵±۵/۸۱	۰/۰۷
دور کمر (cm)	۸۶(۸۵-۸۹)	۱۱۴(۱۱۰/۲۵-۱۱۹/۲۵)	۰/۰۰
دور باسن (cm)	۹۵(۹۰-۹۷)	۱۲۸(۱۲۰-۱۳۴)	۰/۰۰
نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)	۰/۹۰±۰/۰۵	۰/۹۱±۰/۰۶	۰/۸۴
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۲۳/۴۹(۲۲/۸۶-۲۴/۳۴)	۴۱/۷۳(۳۶/۳۵-۴۶/۷۷)	۰/۰۰
قند ناشتا (mg/dL)	۸۹/۲۲±۱۱/۳۰	۸۶/۴۲±۸/۳۳	۰/۳۸
انسولین (μU/mL)	۷/۷۹(۹/۹۳-۴/۶۳)	۱۹/۴۵(۱۴/۸-۲۳/۷۳)	۰/۰۰
HOMA-IR	۱/۶۰(۰/۹۳-۲/۲)	۳/۷۹(۳/۱۰-۵/۲۱)	۰/۰۰
تری‌گلیسیرید (mg/dL)	۹۳/۱(۵۶/۶-۱۲۷/۷)	۹۱/۵۵(۵۹/۸۷-۱۲۳/۲۵)	۰/۷۹
VLDL(mg/dl)	۲۱(۱۵-۲۸)	۲۰(۱۷-۲۸)	۰/۷۳
کلسترول تام (mg/dL)	۱۴۶/۵۱±۳۹/۰۹	۱۷۹/۶۵±۲۶/۵۸	۰/۰۰
HDL-C (mg/dL)	۴۳/۸۱±۶/۳۴	۴۵/۱۰±۷/۲۵	۰/۵۶
LDL-C (mg/dL)	۸۸/۴۳±۳۰/۸۲	۱۱۳/۰۵±۲۰/۶۷	۰/۰۱
LDL-C/HDL-C	۲/۰۷±۰/۷۹	۲/۵۵±۰/۶۰	۰/۰۴
اوره (mg/dL)	۲۳/۰۸±۷/۷۸	۶۲/۲۵±۵/۸۵	۰/۲۶
اسید اوریک (mg/dl)	۴/۰۲±۰/۷۲	۵/۴۳±۱/۰۲	۰/۰۰
کراتینین (mg/dL)	۰/۵۷±۰/۱۶	۰/۷۳±۰/۱۰	۰/۰۰
آسپاراتات آمینوترانسفراز (U/L)	۱۶/۷(۱۲/۵-۲۱/۴)	۱/۲۱(۱۶/۲-۲/۱۶)	۰/۱۰
آلانین آمینوترانسفراز (U/L)	۱۲/۹(۱۱-۲۲/۲)	۲۱/۶۵(۱۵/۳۵-۳۰/۰۲)	۰/۱۴
آلکانل فسفاتاز (U/L)	۷۰/۲۹±۲۶/۷۳	۷۲/۸۸±۱۷/۰۹	۰/۷۲
آلبومین (mg/dl)	۷/۳(۳/۱۹-۳/۹۲)	۴/۳۱(۴/۲-۴/۴۳)	۰/۰۰
پروتئین توتال (mg/dl)	۵/۸۱±۰/۸۳	۶/۸۱±۰/۷۴	۰/۰۰
GGT (U/L)	۲۳/۹(۱۸/۸-۶۹/۸)	۲۰/۸۵(۱۴/۷-۳۰/۶۵)	۰/۱۴
فشارخون سیستولی (mmHg)	۱۲۰(۱۱۰-۱۲۰)	۱۲۰(۱۱۰-۱۲۷/۵)	۰/۷۵

فشارخون دیاستولی (mmHg)	۸۰ (۷۰-۸۰)	۷۶/۵ (۶۲/۵-۸۷/۵)	۰/۹۲
HbA1c (%)	۵/۱۳±۰/۳۶	۵/۴۷±۰/۳۳	۰/۰۱
HS-CRP (mg/dl)	۱/۸ (۱/۰۱-۲/۵)	۴/۸۴ (۲/۶۶-۱۰/۲۹)	۰/۰۰

مقایسه‌ی بین گروهی آنالیز بیان ژن‌های FAS و ACC به وسیله‌ی Real-time PCR در بیماران چاق و در افراد کنترل به ترتیب در شکل ۱ و شکل ۲ نشان داده شده‌است. نتایج بررسی بیان ژن در VAT نشان داد که بیان ژن‌های FAS و ACC در VAT افراد چاق نسبت به VAT افراد سالم به طور معنادار افزایش یافت (P=۰/۰۰).

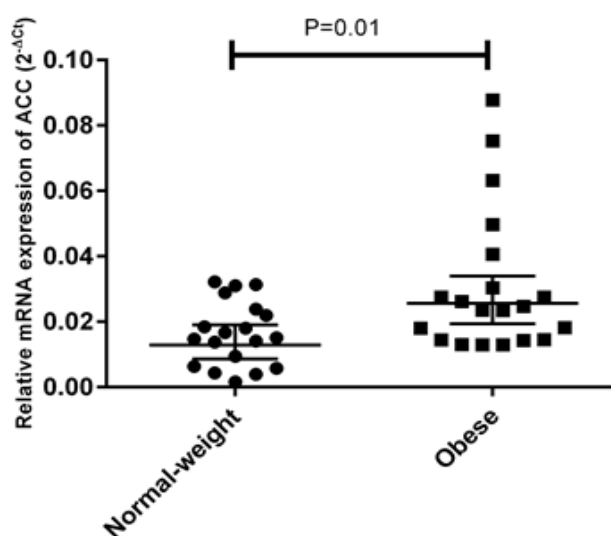
متغیرها با توزیع نرمال به صورت mean±SD و متغیرها با توزیع غیرنرمال به صورت میانه (چارک اول و سوم) (Median (1th, 3th quartile)) گزارش شد.

• بررسی بیان ژن FAS و ACC در بافت VAT افراد چاق و افراد با وزن طبیعی



شکل ۱: مقایسه‌ی بیان ژن FAS، بین VAT زنان چاق و زنان با وزن طبیعی

در شکل ۱، نتایج بیان ژن بر اساس میانگین هندسی ژن‌های GAPDH و β -actin نرمال‌سازی و آنالیز شد. داده‌های بیان ژن به صورت median (IQR) نشان داده شده‌اند.



شکل ۲: مقایسه‌ی بیان ژن ACC، بین VAT زنان چاق و زنان با وزن طبیعی

آنزوپومتریکی و یافته‌های بیوشیمیایی

نتایج آنالیز همبستگی بین آنالیز بیان ژن‌های مورد مطالعه در بافت VAT با شاخص‌های آنزوپومتریکی و یافته‌های بیوشیمیایی در افراد مورد مطالعه (N=39) در جدول ۳ نشان داده شده است.

در شکل ۲، نتایج بیان ژن بر اساس میانگین هندسی ژن‌های β -actin و GAPDH نرمال‌سازی و آنالیز شد. داده‌های بیان ژن به صورت median (IQR) نشان داده شده‌اند.

• بررسی همبستگی بین FAS و ACC در VAT با شاخص‌های

جدول ۳: بررسی همبستگی بین بیان ژن‌های FAS و ACC در VAT با شاخص‌های آنزوپومتریکی و یافته‌های بیوشیمیایی

Indices	VAT			
	FAS		ACC	
	R	p	R	p
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۰/۵۴**	۰/۰	۰/۴۰*	۰/۰۱
دور کمر (cm)	۰/۵۷**	۰/۰	۰/۴۶**	۰/۰۰
دور باسن (cm)	۰/۵۸**	۰/۰	۰/۳۸*	۰/۰۲
نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)	۰/۲/۰	۰/۸۹	۰/۲۲	۰/۱۸
فشار خون سیستولی (mmHg)	-۰/۰۴	۰/۸۳	۰/۱۶	۰/۳۴
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۰/۰۴	۰/۸۲	۰/۱۳	۰/۴۲
قند خون ناشتا (mg/dl)	-۰/۲۰	۰/۲۲	۰/۰۲	۰/۸۹
HDL (mg/dl)	۰/۱۱	۰/۵۰	-۰/۰۵	۰/۷۵
LDL (mg/dl)	۰/۲۴	۰/۱۴	۰/۱۵	۰/۳۵
کلسترول تام (mg/dl)	۰/۲۸	۰/۰۹	۰/۱۸	۰/۲۸
تری گلسیرید (mg/dl)	۰/۰۶	۰/۷۱	۰/۰۹	۰/۵۸
VLDL (mg/dl)	۰/۰۷	۰/۶۸	۰/۲۳	۰/۱۵
LDL/HDL	۰/۱۲	۰/۴۷	۰/۱۸	۰/۲۸
HSCRP (mg/dl)	۰/۲۵	۰/۱۲	۰/۲۱	۰/۱۹
انسولین (U/ml)	۰/۱۴	۰/۴۱	۰/۱۷	۰/۳۱
HbA1c (%)	۰/۱۱	۰/۵۲	۰/۲۵	۰/۱۳
HOMA-IR	۰/۱۰	۰/۵۵	۰/۱۶	۰/۳۲

به انسولین، اختلال در متابولیسم لیپید و سایر ویژگی‌های سندرم متابولیک است. خطر ابتلا به چاقی و افزایش وزن بدن بیشتر به نحوه‌ی توزیع چربی در بدن بستگی دارد. چاقی VAT به‌طور کلی با تجمع چربی شکمی و مزانتر در ارتباط است. افزایش بیش‌ازحد چربی شکمی فرد را در معرض خطر مرگ قرار می‌دهد (۲۶-۳۳).

نتایج مطالعه‌ی حاضر در ارتباط با بررسی بیان ژن‌های FAS و ACC حاکی از افزایش معنادار بیان FAS و ACC در VAT افراد چاق نسبت به VAT افراد با وزن طبیعی بود. آنزیم‌های FAS و ACC آنزیم‌های مهم سنتز لیپید هستند که نقص تنظیمی آن‌ها در ایجاد و توسعه‌ی چاقی

همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود بیان ژن FAS و ACC در VAT افراد مورد مطالعه با ۳ شاخص اصلی چاقی یعنی نمایه توده بدنی، دور کمر و دور باسن به‌طور معنادار ارتباط مثبت داشتند.

بحث

امروزه به علت عدم فعالیت فیزیکی کافی و رژیم غذایی ناسالم شیوع چاقی در جهان رو به رشد است. در چاقی، بافت چربی بیشتر در معرض هایپرتروفی قرار می‌گیرد. مطالعات نشان می‌دهد که هایپرتروفی هم در VAT مشهود می‌باشد. افزایش هایپرتروفی همراه با التهاب، مقاومت



دارای اهمیت است. آنزیم FAS نقش عمده‌ای در مسیر لیپوژنز دارد و مالونیل کوآ را به پالمیتات تبدیل می‌کند. آنزیم ACC نیز استیل کوآ را به مالونیل کوآ تبدیل می‌کند (۳۴). بر خلاف نتایج یافته‌های ما، مطالعه Berndt و همکاران نشان داد که بیان ژن FAS در VAT افراد چاق کمتر از VAT افراد با وزن طبیعی است. در مطالعه‌ی این گروه میزان مقاومت به انسولین گروه چاق از مطالعه‌ی ما بیشتر بود که این خود می‌تواند توجیهی برای کاهش ژن‌های مسیر لیپوژنز در مطالعه‌ی آن‌ها باشد (۲۰). مطالعات حاکی از این است که در رده‌ی سلولی موشی و آدیپوسیت‌های انسانی بیان ژن FAS توسط انسولین و آنژیوتانسین II افزایش می‌یابد (۳۶ و ۳۵). انسولین یک هورمون آنابولیک است و تأثیرات مثبتی بر روی لیپوژنز دارد. سیگنالینگ انسولین همچنین باعث افزایش بیان FAS و ACC می‌شود. این هورمون در ابتدا با تحریک جذب گلوکز، مقدار قابل‌توجهی از سوبسترا را برای سنتز اسیدهای چرب و گلیسرول فراهم می‌کند. به‌طور عمده افزایش بیان FAS در VAT، منجر به اثرات نامطلوب چاقی، افزایش توده‌ی چربی و اختلال در حساسیت به انسولین می‌شود. افزایش توده‌ی چربی منجر به افزایش مزمن انسولین خون، تغییر ترشح آدیپوکین‌ها و افزایش غلظت لپتین شده و به افزایش بیان FAS کمک می‌کند (۳۷ و ۲۰). در این راستا در مطالعه‌ی حاضر همبستگی مستقیمی بین بیان ACC و FAS با شاخصه‌های چاقی نظیر شاخصه توده بدنی، دور کمر و دور باسن مشاهده شد.

از طرف دیگر برخی مطالعات نتایجی برخلاف نتایج مطالعه‌ی حاضر را نشان دادند. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴، توسط August و همکاران بر روی بافت چربی زنان مبتلا به چاقی مفرط و نیز زنان با وزن نرمال انجام شد، مشخص شد که میزان پروتئین FAS و ACC در VAT افراد چاق به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل است. به‌علاوه بیان mRNA ژن‌های FAS در بافت چربی مبتلایان به چاقی مفرط و سطح mRNA ژن کدکننده‌ی ACC تنها در SAT خانم‌های چاق کمتر از گروه کنترل بود. شاخصه‌ی توده بدنی در افراد چاق مورد مطالعه‌ی August دارای میانگین $47/29 \text{ kg/m}^2$ بوده و تعداد ۵۹ نفر از خانم‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو نیز بودند. به‌علاوه افراد انتخاب‌شده همگی از ۳ ماه قبل، وزن ثابت و کنترل‌شده‌ای داشتند (۳۸).

در سال ۲۰۱۰، Ortega و همکاران مطالعه‌ای بر روی بافت ۱۸۸ نمونه بافت چربی در چهار گروه از افراد با وزن نرمال، افراد دارای اضافه‌وزن، افراد با چاقی مفرط بدون دیابت و مبتلا به دیابت نوع دو انجام دادند. افراد دارای شاخصه‌ی توده بدنی بین 18 kg/m^2 تا ۷۰ بودند. نتایج آن‌ها نشان داد که میزان بیان FAS و ACC در بافت SAT و VAT افراد چاق به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل است (۳۹). در سال ۲۰۱۵، Guiu-Jurado و همکاران با مطالعه زنان با چاقی متوسط در مقایسه با زنان با وزن طبیعی مشاهده کردند که بیان ACC و FAS در بافت SAT افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی کاهش می‌یابد (۴۰).

در رابطه با عدم مشابهت نتایج مطالعات ذکر شده با مطالعه‌ی حاضر باید ذکر کرد که تنظیم سطوح FAS و ACC با محرک‌های هورمونی لیپوژنیک، از جمله انسولین و هورمون‌های تیروئیدی ارتباط دارد. انسولین ۳ تا ۵ برابر بیان FAS را در آدیپوسیت‌های افراد با وزن نرمال و چاق افزایش می‌دهد (۴۱ و ۳۵). چاقی شکمی یک عامل شناخته‌شده برای مقاومت به انسولین است (۴۲). هنگامی که سلول‌ها دچار مقاومت به انسولین می‌شوند، ظرفیت نسبی خود را برای جذب گلوکز و اسید چرب آزاد خون از دست می‌دهند. در نتیجه سلول دچار هیپوگلوکوسیتوینی درون‌سلولی می‌شود، این هیپوگلوکوسیتوینی ناشی از مقاومت به انسولین می‌تواند بیان ژن‌های تنظیم‌کننده‌ی لیپوژنز را کاهش دهد (۳۹).

از سویی دیگر انتظار می‌رود که با افزایش سنتز اسید چرب داخلی چاقی توسعه یابد. به نظر می‌رسد که دلیل احتمالی برای این تناقضات، تغییر در روند لیپوژنز در هنگام چاقی است. لذا در چاقی مفرط، کاهش لیپوژنز می‌تواند به یک مکانیسم کمکی سبب کاهش توده‌ی چربی شود (۳۹). همچنین مطالعات نشان می‌دهد که بیان فاکتورهای لیپوژنز در بافت چربی موش‌های چاق نسبت به لاغر کاهش یافت؛ علت این تفاوت ممکن است به علت تفاوت گونه‌ای باشد (۴۳). در مطالعه‌ی قبلی افراد مورد بررسی از ۳ ماه قبل وزن کنترل‌شده‌ای داشتند و تحت رژیم غذایی کنترل شده قرار گرفته بودند؛ این امر موجب افزایش مصرف انرژی و کاهش فرایند لیپوژنز می‌شود (۳۸) و این می‌تواند دلیلی بر تناقض نتایج این مطالعه با مطالعات دیگر باشد.

نتیجه‌گیری

که در مطالعات آینده برای افراد سنجیده شود. همچنین در مطالعات آینده بهتر است بررسی‌های پاتولوژیکی بافت چربی (هایپرتروفی و هایپرپلازی) آدیپوسیت‌های بافت چربی سفید افراد چاق و با وزن نرمال انجام شود. با این شیوه شاید بتوان به‌طور دقیق‌تر به بررسی بیان فاکتورهای لیپوژنز در چاقی پرداخت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی با عنوان «بررسی بیان ژن‌های HDAC1، HDAC3 و HDAC9 و ژن‌های هدف آن‌ها PPAR γ ، PGC-1 α ، LXR α ، C/EBP α در بافت چربی افراد چاق در سال ۱۳۹۶» با کد ۳۴۸۸۸ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

در مجموع با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر به نظر می‌رسد که بیان ژن‌های تنظیم‌کننده‌ی آدیپوژنز و لیپوژنز در VAT افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن نرمال تغییر یافته است. بیان ژن FAS و ACC در VAT افراد چاق نسبت به افراد با وزن نرمال افزایش یافته بود. از سوی دیگر ارتباط معنادار و مستقیمی بین بیان این دو ژن با فاکتورهای تن سنجی نظیر نمایه توده بدنی، دور کمر، دور باسن موید نقش احتمالی این دو ژن در مکانیسم‌های مربوط به چاقی است. اگرچه انجام مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بالاتر و بررسی بیان ژنی در مردان نیز در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

پیشنهاد می‌شود که حجم توده‌ی چربی بدن افراد و مقدار VAT

منابع

1. Forse RA, Betancourt-Garcia MM & Kissee MC. Epidemiology and discrimination in obesity. USA: The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery, Springer; 2020: 3-14.
2. Kusminski CM, Bickel PE & Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated Diabetes. Nature Reviews Drug Discovery 2016; 15(9): 639-60.
3. Mandard S & Kersten S. Regulation of lipogenic genes in obesity. Available at: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00576547>. 2006.
4. van der Klaauw AA & Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. Cell 2015; 161(1): 119-32.
5. Lega IC & Lipscombe LL. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. Endocrine Reviews 2020; 41(1): 33-52.
6. Jacobi D, Stanya K & Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. Adipocyte 2012; 1(1): 4-12.
7. Kershaw EE & Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; 89(6): 2548-56.
8. Ebadi M & Montano-Loza AJ. The role of changes in subcutaneous and visceral adiposity, sarcopenic obesity, and myosteatosis/muscle quality in cirrhosis: How to diagnose it and its contribution to prognosis. Switzerland: Frailty and Sarcopenia in Cirrhosis; 2020: 139-49.
9. Balistreri CR, Caruso C & Candore G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/802078/>. 2010.
10. Kim SH, Chung Jh, Song SW, Jung WS, Lee YA & Kim HN. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: A case control study. Diabetology & Metabolic Syndrome 2016; 8(1): 10.
11. Heindel JJ & Blumberg B. Environmental obesogens: Mechanisms and controversies. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2019; 59(1): 89-106.



12. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obesity Reviews* 2010; 11(1): 11-8.
13. Lee KY, Luong Q, Sharma R, Dreyfuss JM, Ussar S & Kahn CR. Developmental and functional heterogeneity of white adipocytes within a single fat depot. *The EMBO Journal* 2019; 38(3): e99291.
14. Tchernof A & Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiological Reviews* 2013; 93(1): 359-404.
15. Schadinger SE, Bucher NL, Schreiber BM & Farmer SR. PPAR γ 2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatotic hepatocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2005; 288(6): 1195-205.
16. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports* 2001; 2(4): 282-6.
17. Coelho M, Oliveira T & Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archivis of Medecal Science* 2013; 9(2): 191-200.
18. Saponaro C, Gaggini M, Carli F & Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients* 2015; 7(11): 9453-74.
19. Vázquez-Vela MEF, Torres N & Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of Medical Research* 2008; 39(8): 715-28.
20. Berndt J, Kovacs P, Ruschke K, Kloting N, Fasshauer M, Schon M, et al. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: Association with obesity and type 2 Diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(7): 1472-80.
21. Wang LY, Wu J, Gao YF, Lin DM & Ma J. Medium-and long-chain triglyceride propofol reduces the activity of acetyl-coenzyme A carboxylase in hepatic lipid metabolism in HepG2 and Huh7 cells. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology* 2020; 24(1): 19-26.
22. Ruyi QU, Xue X, Chu Q, Yin H & Zheng J. Effect of dehydroepiandrosterone on fatty acid metabolism in the liver of high-fat diet-induced obese rats. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism* 2020; 34(10): 856-61.
23. Kaushal SK, Shailesh K, Brijendra S, Saurabh B, Nisha P, Ishan PK, et al. Targeting fatty acid synthase protein by molecular docking studies of naturally occurring ganoderic acid analogues acting as anti-obesity molecule. *Research Journal of Biotechnology* 2019; 14(7): 52-61.
24. De Maria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(21): 2176-83.
25. Rao X, Huang X, Zhou Z & Lin X. An improvement of the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method for quantitative real-time polymerase chain reaction data analysis. *Biostatistics, Bioinformatics and Biomathematics* 2013; 3(3): 71-85.
26. Zha JM, Di WJ, Zhu T, Xie Y, Yu J, Liu J, et al. Comparison of gene transcription between subcutaneous and visceral adipose tissue in Chinese adults. *Endocr Journal* 2009; 56(8): 935-44.
27. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional differences. *Obesity* 2010; 11(1): 11-8.
28. Grzegorzczak EA, Harasim-Symbor E, Lukaszuk B, Harasiuk D, Choromanska B, Mysliwiec P, et al. Lack of pronounced changes in the expression of fatty acid handling proteins in adipose tissue and plasma of morbidly obese humans. *Nutrition Diabetes* 2018; 8(1): 3.
29. Jacobi D, Stanya KJ & Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. *Adipocyte* 2012; 1(1): 4-12.
30. Song Z, Xiaoli AM & Yang F. Regulation and metabolic significance of de novo lipogenesis in adipose tissues. *Nutrients* 2018; 10(10): 1383.
31. Fobi MA. Surgical treatment of obesity: A review. *Journal National Medical Association* 2004; 96(1): 61-75
32. Chatterjee TK, Basford JE, Yiew KH, Stepp DW, Hui DY & Weintraub NL. Role of histone deacetylase 9 in regulating adipogenic differentiation and high fat diet-induced metabolic disease. *Adipocyte* 2014; 3(4): 333-8.
33. Drolet R, Richard C, Sniderman A, Mailloux J, Fortier M, Huot C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *International Journal Obesity* 2008; 32(2): 283-91.

34. Mayas MD, Ortega FJ, Gomez-Huelgas R, Roca N, Fernandez-Real JM & Tinahones FJ. Decrease in FASN expression in adipose tissue of hypertensive individuals. *American Journal of Hypertension* 2009; 22(12): 1258-62.
35. Claycombe KJ, Jones BH, Standridge MK, Guo Y, Chun JT, Taylor JW, et al. Insulin increases fatty acid synthase gene transcription in human adipocytes. *American Journal Physiology* 1998; 274(5): 1253-9.
36. Jones BH, Standridge MK & Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138(4): 1512-9.
37. Berggreen C. Protein kinases in hormonal regulation of adipocyte metabolism. Available at: <http://lup.lub.lu.se/search/ws/files/3771942/4646815.pdf>. 2014.
38. Auguet T, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Terra X, Martinez S, Porras JA, et al. Downregulation of lipogenesis and fatty acid oxidation in the subcutaneous adipose tissue of morbidly obese women. *Obesity* 2014; 22(9): 2032-8.
39. Ortega FJ, Mayas D, Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Esteve E, et al. The gene expression of the main lipogenic enzymes is downregulated in visceral adipose tissue of obese subjects. *Obesity* 2010; 18(1): 13-20.
40. Guiu-Jurado E, Auguet T, Berlanga A, Aragonès G, Aguilar C, Sabench F, et al. Downregulation of de novo Fatty acid synthesis in subcutaneous adipose tissue of moderately obese women. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16(12): 29911-22.
41. Kim KH. Regulation of mammalian acetyl-coenzyme a carboxylase. *Annual Review Nutrition* 1997; 17(1): 77-99.
42. Rorive M, Letiexhe M, Scheen A & Ziegler O. Obesite et Diabete de type 2. *Revue Medicale De Liege* 2005; 60(5-6): 374-82.
43. Soukas A, Cohen P, Socci ND & Friedman JM. Leptin-specific patterns of gene expression in white adipose tissue. *Genes and Development* 2000; 14(8): 963-80.



Fatty Acid Synthase and Acetyl-CoA Carboxylase Dysfunction in Visceral Adipose Tissue

Ehsan Khalili¹ (Ph.D.) - Naghmeh Jannat Ali Pour² (M.S.) - Reza Meshkani³ (Ph.D.) - Karamallah Toulabi⁴ (M.D.) - Solaleh Emamgholipour¹ (Ph.D.)

1 Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Master of Science in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 Associate Professor, Department of Surgery, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: Dec 2019

Accepted: Mar 2020

Background and Aim: A great interest in determining the particular mechanisms underlying lipogenesis and adipogenesis has been raised among researchers to fight obesity. We aimed to investigate the gene expression of fatty acid synthase (FAS) and Acetyl-CoA carboxylase (ACC) and its role in the regulation of lipogenesis and adipogenesis in visceral adipose tissues from obese and normal-weight subjects.

Materials and Methods: A total of 39 participants including 19 obese patients (body mass index ≥ 35 kg/m²) and 20 healthy subjects (body mass index between 18.5 to 24.9 kg/m²) were recruited from who were referred to Erfan, Loghman Hakim, Sina, and Imam Khomeini hospitals bypass or sleeve gastrectomy surgeries in obese ones and elective surgery in controls. Participants were all women aged from 20-50 years and postmenopausal subjects were not included in this study. Isolated total RNA from visceral adipose tissue (VAT) was used to synthesize complementary DNA (cDNA) and quantitative real-time PCR was performed for analyzing the gene expressions of FAS, and ACC. Data were normalized to geometric means of GAPDH and β -actin expression levels.

Results: In VAT from obese subjects, gene expression of FAS was higher than in those from controls. We found a positive correlation between gene expression of FAS and ACC with obesity indices including BMI, waist circumference, and hip circumference.

Conclusion: It appears that obesity is associated with dysregulation of FAS genes involved in lipogenesis and adipogenesis.

Keywords: Obesity, Acetyl-CoA Carboxylase (ACC), Fatty Acid Synthase (FAS), Adipose Tissue

* Corresponding Author:
Emamgholipour S

Email :
semamgholipour@sina.tums.ac.ir