مقاله پژوهشی

بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن *FTO* با دیابت نوع ۲ و چاقی

محمد بخشی گنجه [۱]، محمد حسن شیخها [۲*]، احسان فراشاهی [۲]، مرتضی محمدزاده [۱]

۱- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۳/۱۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۹/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات وابستگی گسترده ژنومی تشخیص داده‌اند که پلی مورفیسم‌های ژن *FTO* با خطر دیابت نوع ۲ و چاقی مرتبط است با این حال نتایج در مطالعات دیگر در جمعیت‌های مختلف در این زمینه متناقض است، هدف مطالعه ما بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن *FTO* با دیابت و چاقی در جمعیت شهر یزد بود.

مواد و روش‌ها: افراد مورد مطالعه شامل ۲۰۰ فرد کنترل و ۲۰۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ که به طور کاملا تصادفی از شهر یزد انتخاب شده بودند. تعیین ژنوتیپ این افراد به وسیله روش PCR-RFLP انجام شد. شاخص‌های سن، جنس، وزن، سیگاری بودن و BMI نیز با استفاده از آزمون مربع کای در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: پلی مورفیسم rs16953002 A/G ژن *FTO* وابستگی معناداری با دیابت نوع ۲ و چاقی نشان داد. ژنوتیپ‌های AG,GG با خطر بالاتری در افراد دیابتی و چاق در مقایسه با افراد کنترل همراه بودند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که این پلی مورفیسم در ژن *FTO* ممکن است در ایجاد چاقی و دیابت نوع ۲مشارکت داشته باشد.

کلمات کلیدی: ژن*FTO*، دیابت نوع ۲، چاقی، پلی مورفیسم

مقدمه

چاقی و دیابت نوع ۲، دو اختلال پیچیده با زمینه ژنتیکی قوی هستند و هر دو اختلال به طور موثری روی مرگ و میر و ایجاد دیگر بیماری‌ها تاثیر گذار هستند. اخیرا با مطالعات وابستگی گسترده ژنومی یک ژن جدید مرتبط با دیابت نوع ۲ و چاقی کشف شده است. این ژن که *FTO* نام دارد و بر روی بازوی بلند کروموزم شماره ۱۶ قرار دارد اولین بار در موش تشخیص داده شد (۱) و با تعادل انرژی در بدن وابستگی دارد. این ژن به طور قوی در هیپوتالاموس و غده‌های هیپوفیز و آدرنال که در کنترل همئوستاز انرژی در مغز درگیر هستند، بیان می‌شود (۱). این امر نمایانگر این موضوع است که در تنظیم وزن بدن درگیر بوده و استعداد پذیری افراد به بیماری دیابت را از طریق چاقی که با شاخصی به نام BMI سنجیده می‌شود را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲، ۳). چاقی شانس ابتلای به دیابت نوع ۲ را تا ۱۰برابر افزایش می‌دهد. عملکرد این ژن هنوز ناشناخته است اما بر اساس پیش بینی ساختار آن یک پروتئین اکسیژنازی غیر همی وابسته به ۲ اگزوگلوتارات را کد می‌کند که دارای فعالیت دی متیلازی اسیدهای نوکلئیک است (۴). چندین مطالعه گسترده ژنومی نشان داده‌اند که پلی مورفیسم‌های این ژن با شاخص BMI و خطر اضافه وزن در بچه‌ها وبزرگسالان جمعیت‌های اروپایی و آمریکایی ارتباط دارد (۲، ۵ و ۶). این نتایج در مطالعات با تعداد بیماران کمتری در آلمان و بلژیک نیز به تایید رسیده است (۷، ۸). متعاقبا مطالعات دیگری بر روی جمعیت‌های آمریکایی‌های افریقایی تبار و آسیایی‌ها انجام شد که تعدادی از پلی مورفیسم‌های این ژن که درون اینترون شماره ۱ آن قرار داشتند با شاخص چاقی ارتباط نشان دادند (۳، ۹-۱۴). اما در جمعیت‌های اقیانوسیه، ژاپن و چین این ارتباط به دست نیامد (۱۵-۱۷). در هند پلی مورفیسم‌های این ژن ارتباط بیشتری را با دیابت نوع ۲ نسبت به شاخص BMI نشان دادند (۱۸-۲۰). تفاوت‌های نژادی بین جمعیت‌های مختلف که بیشتر زمینه ژنتیکی دارند از جمله دلایل مستعد بودن افراد به چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع ۲ می‌باشد. در جمعیت‌های آسیایی نیز نتایج متناقضی از ارتباط پلی

*نویسنده مسئول: **محمد حسن شیخها**، مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، خیابان بوعلی، صفائیه،یزد، ایران Email:sheikhha@yahoo.com

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]

[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

مورفیسم‌های این ژن با چاقی و دیابت نوع ۲ به دست آمده است، برای بررسی این موضوع،این مطالعه در جمعیت ایران انجام گرفت. هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلی مورفیسم RS16953002 ژن *FTO* با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت شهر یزد است.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه

در این مطالعه مورد شاهدی، تعداد ۲۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ متعلق به شهر یزد بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۳ که به مرکز دیابت این شهر مراجعه کرده بودند، انتخاب کرده و پس از کسب مجوز کمیته اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی یزد و رضایت نامه شخصی این افراد وارد مطالعه شدند. بیماری دیابت نوع ۲ این افراد توسط پزشک مرکز دیابت به تایید رسیده بود. همچنین ۲۰۰ نفر کنترل در این مطالعه مورد بررسی قرار داده و این افراد نیز توسط پزشک مرکز و با انجام آزمایشات مربوطه عدم ابتلا به دیابت آن‌ها ثابت شده بود. در مورد گروه کنترل هم مشابه گروه بیمار رضایت نامه شخصی گرفته شد. در این مطالعه شاخص‌هایی مانند قد، وزن، BMI، جنس، سن، الکلی بودن، سیگاری بودن و ورزشکاربودن بین دو گروه بیمار و کنترل مورد ارزیابی قرار گرفت. از نظر جنس بین دو گروه همگن سازی صورت گرفت.

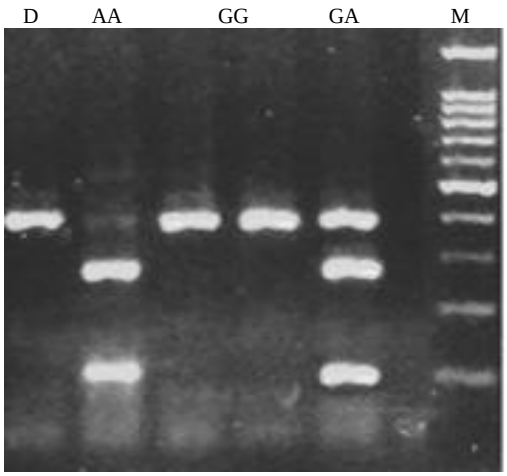
نمونه گیری خون و تعیین ژنوتیپ

از هر دو گروه بیمار و کنترل مقدار ۵ سی سی خون گرفته شد و در لوله‌های حاوی EDTA که برای جلوگیری از انعقاد خون می‌باشد ریخته شد. سپس DNA آن‌ها به روش سالتینگ اوت استخراج شد و در دمای ۴ درجه سانتی گراد در آزمایشگاه ذخیره و نگهداری گردید. در مرحله بعد DNA این افراد با روش PCR مورد تکثیر قرار گرفت. هر واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر که شامل ۱۲/۵ میکرولیتر مسترمیکس، پرایمر FORWARD و REVERSE هر کدام ۱ میکرولیتر، ۴ میکرولیتر DNA و۶/۵ میکرولیتر هم آب مقطر اضافه کرده سیکل PCR ابتدا مرحله پیش دناتوراسیون به مدت ۵ دقیقه در۹۴ درجه سانتی گراد به دنبال آن دناتوراسیون برای ۳۰ ثانیه در ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۳۵ سیکل، اتصال در دمای ۵۳/۵ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه، گسترش در دمای۷۲ درجه سانتی گراد برای۳۰ ثانیه و در پایان نیز یک مرحله اضافی گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۵ دقیقه انجام شد. در مرحله بعد، محصول PCR را روی ژل آگارز ۲ درصد که از ۱/۲ پودر آگارز و ۶۰ میلی لیتر TBE تهیه شده بود انتقال داده و پس از مشاهده باندهای مورد نظر به روش PCR –RFLP نوع پلی مورفیسم مورد نظر تعیین شد، آنزیمی که برای پلی مورفیسم RS16953002 استفاده شد N1a I I I می‌باشند. پرایمر، آنزیم، اندازه محصول PCR و PCR-RFLP و دمای اتصال برای پلی مورفیسم مورد نظر در جدول ۱ و نمونه یک مورد ژل حاصل از هضم آنزیمی در شکل شماره ۱ آمده است.

جدول ۱- پرایمر، آنزیم، اندازه محصول PCR و PCR-RFLP و دمای اتصال برای پلی مورفیسم RS16953002

Primers	Annealing temperature (°C)	PCR products (bp)	Enyzem	Digested PCR products (bp)
F: 5'-GAGTTTGTCGTTACTGTTGTCCTG-3' R: 5'-TCTGTCAGTTACCTCTTCTCTCTC-3'	53.5	420	N1a III	AA: 120/300 GG: 420 AG: 120/300/420

بررسی آماری داده‌ها در دو گروه متغیرهای کمی و کیفی و با استفاده از نرم افزار IBM SPSS 22 انجام شد. در تمام آزمون‌ها



شکل ۱- ژل مربوط به PCR-RFLP پلی مورفیسم rs16953002 ژن *FTO* که با آنزیم N1a III مورد هضم قرار گرفته است و شامل هموزیگوت‌های GG(۴۲۰)، هتروزیگوتGA (۱۲۰،۳۰۰،۴۲۰) و هموزیگوت AA (۱۲۰،۳۰۰) می‌باشد. D مربوط به نمونه DNA قبل از هضم آنزیمی می باشد. M مربوط به Ladder با اندازه ۱۰۰bp می‌باشد.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

سطح معناداری برابر ۰/۰۵ است مگر این که خلاف آن ذکر شده باشد.

مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه مورد و شاهد: به دلیل برقرار نبودن فرض نرمالیتی با استفاده از آزمون کلموگرف-اسمرینف، برای مقایسه متغیرهای کمی از قبیل قد، وزن، BMI و سن در دو گروه مورد (بیماران دیابتی) و شاهد (افراد سالم) از آزمون من ویتنی استفاده شد.

مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه مورد و شاهد: برای فرض استقلال متغیرهای مستقل کیفی دو سطحی (جنسیت، مصرف الکل، سیگار کشیدن و ورزش کردن) با دیابت از آزمون کای دو استفاده گردید.

نتایج

بررسی مشخصات دموگرافیک در دو گروه نشان داد که علیرغم عدم وجود تفاوت معنی دار بین این دو گروه تفاوت موجود در میزان BMI انها معنی دار بود (جدول ۲).

همچنین در بررسی متغیرهای کیفی و ارتباط آن بادیابت نتایج نشان داد که ارتباط معنی داری بین جنس و دیابت و همچنین بین مصرف الکل و سیگار با دیابت وجود ندارد. در حالیکه ارتباط معنی داری بین ورزشکار بودن و عدم بروز دیابت در مطالعه نشان داده شد (جدول ۳).

نتایج بررسی آلل های مختلف بیانگر وجود آلل GG در ۷۶٪ از افراد دیابتی بود در حالیکه این آلل در ۵۶٪ افراد غیر دیابتی مشاهده شد که آنالیز آماری نشاندهنده وجود تفاوت معنی دار در این رابطه می باشد. به طور مشابه ای تفاوت معنی داری بین شیوع آلل GA در افراد دیابتی (۲۲٪) و افراد غیر دیابتی (۳۹٪) مشاهده شد. آلل AA فقط در ۲٪ افراد دیابتی و ۵٪ افراد غیر دیابتی مشاهده شد (جدول ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

ژن *FTO* اولین بار در یک مطالعه GW برای دیابت نوع ۲ در جمعیت‌های اروپایی کشف شد. این ژن بر روی کرموزم شماره

جدول۲- نتیجه آزمون مقایسه متغیرهای کمی در گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه بیمار (میانگین ± انحراف معیار)	گروه کنترل (میانگین ± انحراف معیار)	p-value
وزن (کیلوگرم)	78.01±1.605	73.28±1.191	0.09
BMI	25.532 ± 0.412	23.602 ± 0.264	0.001*
قد (سانتیمتر)	174.65 ± 1.125	175.91±1.145	0.422

* اختلاف معنادار

جدول ۳- نتیجه آزمون فرض استقلال متغیرهای کیفی با دیابت

گروه ها	نسبت دیابتی	P-value
زنان	0.5	0.77
مردان	0.48	
ورزشکاران	0.21	<0.001*
غیرورزشکاران	0.56	
الکلی‌ها	0.73	0.06
غیرالکلی‌ها	0.48	
سیگاری‌ها	0.65	0.054
غیرسیگاری‌ها	0.47	

* اختلاف معنادار

جدول ۴- آزمون برابری نسبت الل‌های پلی مورفیسم RS16953002 در دیابتی‌ها و افراد سالم

ژنوتیپ	نسبت افراد دیابتی	نسبت افراد کنترل	P value
GG	0.76	0.56	0.002
AA	0.02	0.05	0.24
GA	0.22	0.39	0.008

*اختلاف معنادار

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

۱۶ قرار دارد (۲). عملکرد دقیق ژن و این که چطور پلی مورفیسم‌های این ژن خطر دیابت نوع ۲ را تحت تاثیر قرار می‌دهند روشن نیست. براساس توالی یابی و همولوژی این ژن با ژن‌های مشابه در گونه‌های مختلف به نظر می‌رسد که آنزیم دی متیلاز وابسته به ۲ اگزوگلوتارات را کد می‌کند که دی متیلاسیون اسیدهای نوکلئیک را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۴-۲۱). این ژن ممکن است در تنظیم اپی ژنتیکی پیشرفت دیابت نوع ۲ حیاتی باشد. سطح پروتئین و mRNA ژن *FTO* در سلول‌های ماهیچه‌ای در اشخاص با دیابت نوع ۲ نسبت به افراد غیر دیابتی، غیر چاق و یا افراد کنترل بسیار بیشتر بوده است. بنابراین تولید بیش از حد *FTO* در میوتوبول‌های ماهیچه‌ای باعث کاهش متابولیسم اکسیداتیو، متابولیسم چربی‌ها و استرس اکسیداتیو در ماهیچه‌ها می‌باشد که در واقع این کاهش منجر به عوارضی خواهد شد که این عوارض یکی از ویژگی‌های افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۲۵).

اخیرا چندین مطالعه گسترده ژنومی وابستگی بین پلی مورفیسم‌های ژن *FTO* با بیماری دیابت و چاقی را در جمعیت‌های مختلف آسیایی و قفقازی‌ها نشان داده‌اند. در این مطالعه وابستگی پلی مورفیسم rs16953002 ژن *FTO* را با چاقی و دیابت نوع ۲ در جمعیت شهر یزد مورد بررسی قرار گرفت،در سایر مطالعاتی که در مورد دیگر پلی مورفیسم‌های این ژن در جمعیت‌های مختلف به دست آمده است نتایج متناقضی از ارتباط این پلی مورفیسم‌ها با دیابت نوع ۲ و چاقی به دست آمده است.

در مطالعات Scuteri و همکاران در مورد پلی مورفیسم rs9940128 A/G ژن *FTO* ارتباط معنادار آن با دیابت نوع ۲ نشان داده شد. ژنوتیپ GG این پلی مورفیسم خطر بالاتری را برای ابتلای افراد به دیابت نوع ۲ دارد (۵) که به یافته‌های مطالعاتی که در جمعیت‌های چین و مالی به دست آمده است شبیه است (۱۹). اما در مطالعه Scuteri و تحقیقاتی که در چین و مالی انجام شد ارتباط معنا داری بین این پلی مورفیسم و چاقی پیدا نشد. در تحقیقی که در ژاپن انجام شد ارتباط معنادار پلی مورفیسم مورد نظر با چاقی پیدا شد (۹). در پلی مورفیسم دیگر این ژن (rs8050136 C/A) ارتباط معنادار آن با چاقی در جمعیت‌های اروپایی، مناطقی از آسیا مثل کره و هنگ کنگ به دست آمد (۴، ۵، ۱۴، ۱۸ و ۲۶). این مطالعات نشان دادند که ژنوتیپ CA در این پلی مورفیسم خطر چاقی را تا دو برابر افزایش می‌دهد. مطالعه‌ای در جنوب چین وابستگی مستقل این پلی مورفیسم با شاخص BMI را نشان داد. با این حال در میان جمعیت شمال چین این وابستگی با چاقی به دست نیامد (۱۱). همچنین در مطالعه Scuteri وابستگی مستقلی بین این پلی مورفیسم و دیابت نوع ۲ به دست نیامد. آن‌ها اعتقاد داشتند که ارتباط این پلی مورفیسم با دیابت نوع ۲ از طریق اثری است که بر روی چاقی افراد می‌گذارد. نتایج مشابه‌ای در جمعیت انگلستان در این رابطه به دست آمد (۲۰). این نتایج در جمعیت هند با وابستگی کمتری تکرار شد. در جمعیت آمریکا در گروه‌های چند نژادی نیز این ارتباط با چاقی به دست آمد.

پلی مورفیسم rs9939609 T/A درون اینترون۱ژن *FTO* ارتباط خیلی قوی با دیابت نوع ۲ نشان داد. اما این ارتباط از شاخص BMI مستقل بود (۲۷). گزارش‌های مختلفی وابستگی معناداری بین پلی مورفیسم‌های این ژن که درون منطقه‌ای که به اینترون ۱ ژن محدود می‌شود و عدم تعادل پیوستگی یا همراهی اللی که نمود بالایی در این منطقه دارد را با شاخص چاقی نشان می‌دهد. اولین اینترون ژن *FTO* به طور بالایی در گونه‌های مختلف محافظت شده است. در این ناحیه منطقه ۴۷ کیلو بازی وجود دارد که به وسیله نقاط داغ نوترکیبی در اینترون یک محدود می‌شود در این ناحیه سه پلی مورفیسم rs9940128،rs7193144 وrs8050136 قرار دارد. در این منطقه یک فاکتور رونویسی CUTL-like-1 پیدا شده بود. این فاکتور بیان ژن*FTO* را تنظیم می‌کند. پلی مورفیسم‌های (واریانت‌ها) درون اینترون اول ژن می‌توانند یک نقش حیاتی را در متصل شدن فاکتورهای رونویسی که برای تنظیم بیان ژن ضروری هستند ایفا کنند.

در یک مطالعه مورد شاهد دیگر، پلی مورفیسم این ژن (rs918031 C/T) که درون اینترون شماره ۸ قرار دارد با چاقی و دیابت هیچ گونه رابطه‌ای در جمعیت هند نشان نداد، نتایج این مطالعه در چین هم مورد تایید قرار گرفت. با این حال پلی مورفیسم rs1588413 C/T که مشابه قبلی درون اینترون ۸ قرار داشت ارتباط معناداری را با دیابت نوع ۲ در جمعیت هند نشان داد. اما در جمعیت چین این وابستگی به دست نیامد. بر عکس این موضوع این پلی مورفیسم در جمعیت هند با چاقی وابستگی نداشت اما در چین نتایجی برعکس کشور هند به دست آمد. این نکات نشان دهنده تفاوت‌های نژادی در استعداد پذیری به دیابت و چاقی بین دو جمعیت آسیایی می‌باشد. پلی مورفیسم rs11076023 که در منطقه ۳ ژن قرار دارد با دیابت نوع ۲ در

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

جمعیت چین ارتباطی نشان نداد اما با شاخص BMI رابطه معناداری پیدا شد. ژنوتیپ TT این پلی مورفیسم ۰/۶۴ بار خطر کمتری برای ابتلای افراد به دیابت نوع ۲ در جمعیت هند دارد یک دلیل برای این تناقض می‌تواند تغییر در منطقه ۳ ژن به خاطر وجود این پلی مورفیسم باشد که ممکن است پایداری Mrna را تحت تاثیر قرار دهد و این خود بیان ژن را متاثر می‌سازد.

در مطالعه ما شاخص BMI برای افراد بیمار 0.412±25.532 و برای افراد کنترل 0.264±23.602 به دست آمد که با توجه به مقدار P=0.001 تفاوت معناداری بین این دو گروه از نظر شاخص BMI بود. از نظر سن نیز مانند مطالعات مشابه که در چین انجام شد نیز با دیابت نوع دو رابطه معناداری به دست آمد. در مطالعه ما شاخص‌های قد و وزن همراهی معناداری با بیماری دیابت نوع ۲ نشان ندادند. در رابطه با این دو شاخص (قد و وزن) در بیشتر مطالعات نتیجه‌ای مشابه مطالعه ما به دست آمد. بین فعالیت ورزشی و بیماری دیابت نوع ۲ ارتباط معناداری در مطالعه ما به دست آمد حال آن که بین پلی مورفیسم دیگر این ژن (rs8050136) و دیابت در آمریکا در کسانی که فعالیت ورزشی دارند ارتباطی پیدا نشد. در رابطه با شاخص‌های سیگاری بودن، الکلی بودن و جنسیت در ارتباط با بیماری دیابت نوع ۲ در مطالعه ما رابطه معنادار پیدا نشد. اما در مطالعات دیگر در سایر کشورها نتایج متناقضی از ارتباط و عدم ارتباط معنادار با بیماری دیابت نوع ۲ به دست آمد مثلا در مورد جنسیت در هند نیز ارتباط معناداری به دست نیامد اما در آمریکا برعکس نتایج در کشور هند و مطالعه ما بود.

در مطالعه ما ژنوتیپ GG و GA پلی مورفیسم RS16953002 به ترتیب با p=0.002 و p=0.008 رابطه معناداری با دیابت نوع ۲ نشان دادند اما در رابطه با شاخص BMIژنوتیپ‌های GG و AA رابطه معنادار نشان دادند. البته در مورد ژنوتیپ GA به علت کم بودن تعداد نمونه نمی‌توان اظهار نظری انجام داد. این تناقضات گسترده ارتباط پلی مورفیسم‌های ژن *FTO* با دیابت نوع ۲ و چاقی و دیگر شاخص‌ها (سن، جنسیت، وزن و قد) را می‌توان توسط دلایل زیر توجیه کرد:

همراهی پیچیده ژنتیکی ژن *FTO* نقش این ژن را در همئوستاز انرژی نشان داد که آن را به عنوان یک فاکتور کلیدی که اختلالات پیچیده‌ای مانند دیابت و چاقی را متاثر می‌سازد مطرح می‌نماید. بنابراین انجام مطالعاتی برای بررسی ماهیت دقیق سیگنال‌های ژنتیکی و تعیین این که کدام پلی مورفیسم به صورت هاپلوتایپ با دیگر پلی مورفیسم‌ها در ابتلای افراد به چاقی یا بیماری‌های مرتبط نقش ایفا می‌کند ضروری به نظر می‌رسد (۲۸، ۲۹). دلیل دیگر برای تناقضات بین پلی مورفیسم‌های این ژن و ارتباط آن با بیماری چاقی و دیابت در جمعیت‌های مختلف فراوانی اللی کمتر (MAF) است. با توجه به نتایج گفته شده در متن به نظر می‌رسد ژن *FTO* خطر دیابت نوع ۲ را حداقل در بخشی از آن که غیر وابسته به BMI است تحت تاثیر قرار می‌دهد.

علت دیگر برای تفاوت مشاهدات در آسیا و اروپا ممکن است به خاطر این موضوع باشد که پروتئین FTO یک اثر کمتری روی BMI افراد آسیایی نسبت به افراد اروپایی دارد (۳۰، ۳۱) و این ناشی از تفاوت در میزان چربی بدن در بین اشخاص اروپایی و آسیایی است که ریشه در تفاوت در ساختار بدنی دارد. اگر چه BMI به عنوان یک مارکر برای چربی عمومی بدن است اما بین چربی توده بدن با چربی آزاد تفاوتی قائل نمی‌شود و در واقع منعکس کننده توزیع چربی در بدن نیست. در اشخاص آسیایی چربی شکمی نسبت به چربی ماهیچه‌ای از مقدار بیشتری برخوردار است که این برعکس اشخاص اروپایی است (۳۲، ۳۳) و به نظر می‌رسد که در اشخاص اروپایی همراهی دیابت نوع ۲ به طور موثرتری تحت تاثیر اثر *FTO* روی BMI قرار می‌گیرد چون در مطالعات گوناگون ثابت شده است که چربی ماهیچه‌ای ارتباط بیشتری با دیابت نوع ۲ دارد.

یک علت دیگر برای این تناقضات شاید این موضوع باشد که بیان ژن *FTO* در جزایر پانکراس مرتبط با شاخصBMI نیست (۳۴) و در واقع اثر مستقل تری در ایجاد بیماری دیابت نوع ۲ از شاخص BMI دارد. دلیل دیگر و در واقع یکی از محدودیت‌های مطالعه ما شاید این موضوع باشد که افراد وارد شده به مطالعه که مبتلا به دیابت بوده‌اند ممکن است شاخص BMI در مورد این افراد به درستی اعلام نشده باشد چرا که خود بیماری دیابت نوع ۲ شاخص BMI افراد را تحت تاثیر قرار می‌دهد بنابراین نمی‌توان به نتایج حاصل BMI بیماران مخصوصا افراد لاغر و افراد آسیای شرقی که معمولا بیشتر چربی شکمی نسبت به چربی ماهیچه‌ای دارند (۲۵) در مطالعه ما ودیگر مطالعات اعتماد کامل کرد.

مطالعات بیشتر در ارتباط با رابطه بین پلی مورفیسم rs9939609 ژن *FTO* و دیابت نوع ۲ نشان داد که این ارتباط

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

تحت تاثیر رژیم غذایی تغییر می‌کند به طوری که با تغییر رژیم غذایی شانس ابتلای افراد به دیابت نوع ۲ با دارا بودن همان ژنوتیپ پلی مورفیسم تغییر می‌کند و این ارتباط با عدم تحمل گلوگز نیز رابطه دارد. ممکن است یک پلی مورفیسم در یک جایگاه مشخص ژن دیگری را تحت تاثیر قرار دهد که باعث تغییر استعدادپذیری افراد برای ابتلا به دیابت را دارد و این اثر مستقل از شاخص BMI باشد.

در این مطالعه ارتباط بین پلی مورفیسم RS16953002 ژن *FTO* را با دیابت نوع ۲ و چاقی در یک مطالعه مورد-شاهد مورد ارزیابی قرار دادیم و این موضوع به تایید رسید که ژنوتیپ هموزیگوت GG و هتروزیگوت GA با دیابت نوع ۲ ارتباط دارند همچنین ژنوتیپ‌های هموزیگوت AA و GG با چاقی در ارتباط هستند بنابراین مطالعه ما نقش پلی مورفیسم‌های ژن *FTO* را در بیماری‌زایی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و چاقی نشان داد.

تشکر و قدردانی

از دوست و همکار گرامی‌ام جناب آقای سعید قاسمی اسماعیل آباد پژوهشگر مرکز تحقیقات ناباروری یزد که اینجانب را در انجام این تحقیق یاری نموده‌اند صمیمانه تشکر می‌نمایم.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Peters T, Ausmeier K, Ruther U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society. 1999;10(10):983-6. Epub 1999.
2. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889-94. Epub 2007.
3. Cha SW, Choi SM, Kim KS, Park BL, Kim JR, Kim JY, et al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. Obesity (Silver Spring). 2008;16(9):2187-9. Epub 2008.
4. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. Science. 2007;318(5855):1469-72. Epub 2007.
5. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. PLoS genetics. 2007; 3:1200–1210. Epub 2007.
6. Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nature genetics. 2007;39(6):724-6. Epub 2007.
7. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Bronner G, Muller TD, et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. PloS one. 2007;2. Epub 2007.
8. Peeters A, Beckers S, Verrijken A, Roevens P, Peeters P, Van Gaal L, et al. Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. Molecular genetics and metabolism. 2008;93(4):481-4. Epub 2007.
9. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. Journal of human genetics. 2008;53(6):546-53. Epub 2008.
10. Marvelle AF, Lange LA, Qin L, Adair LS, Mohlke KL. Association of FTO with obesity-related traits in the Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey (CLHNS) Cohort. Diabetes. 2008;57(7):1987-91. Epub 2008.
11. Ng MC, Park KS, Oh B, Tam CH, Cho YM, Shin HD, et al. Implication of genetic variants near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in type 2 diabetes and obesity in 6,719 Asians. Diabetes. 2008;57(8):2226-33. Epub 2008.
12. Chang YC, Liu PH, Lee WJ, Chang TJ, Jiang YD, Li HY, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. Diabetes. 2008;57(8):2245-52. Epub 2008.
13. Tan JT, Dorajoo R, Seielstad M, Sim XL, Ong RT, Chia KS, et al. FTO variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. Diabetes. 2008;57(10):2851-7. Epub 2008.
14. Grant SF, Li M, Bradfield JP, Kim CE, Annaiah K, Santa E, et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. PloS one. 2008;3. Epub 2008.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

15. Ohashi J, Naka I, Kimura R, Natsuhara K, Yamauchi T, Furusawa T, et al. FTO polymorphisms in oceanic populations. Journal of human genetics. 2007;52(12):1031-5. Epub 2007.
16. Horikoshi M, Hara K, Ito C, Shojima N, Nagai R, Ueki K, et al. Variations in the HHEX gene are associated with increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. Diabetologia. 2007;50(12):2461-6. Epub 2007.
17. Li H, Wu Y, Loos RJ, Hu FB, Liu Y, Wang J, et al. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. Diabetes. 2008;57(1):264-8. Epub 2007.
18. Joshi SR. Metabolic syndrome--emerging clusters of the Indian phenotype. The Journal of the Association of Physicians of India. 2003; 51:445-6. Epub 2003.
19. McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in south Asians and Europeans. Diabetologia. 1992;35(8):785-91. Epub 1992.
20. Zimmet P, Taylor R, Ram P, King H, Sloman G, Raper LR, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the biracial (Melanesian and Indian) population of Fiji: a rural-urban comparison. American journal of epidemiology. 1983;118(5):673-88. Epub 1983.
21. Eden S, Hashimshony T, Keshet I, Cedar H, Thorne AW. DNA methylation models histone acetylation. Nature. 1998;394(6696):842. Epub 1998.
22. Jones PL, Wolffe AP. Relationships between chromatin organization and DNA methylation in determining gene expression. Seminars in cancer biology. 1999;9(5):339-47. Epub 1999.
23. Kangaspeska S, Stride B, Metivier R, Polycarpou-Schwarz M, Ibberson D, Carmouche RP, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. Nature. 2008;452(7183):112-5. Epub 2008.
24. Metivier R, Gallais R, Tiffoche C, Le Peron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. Nature. 2008;452(7183):45-50. Epub 2008.
25. Bravard A, Lefai E, Meugnier E, Pesenti S, Disse E, Vouillarmet J, et al. FTO is increased in muscle during type 2 diabetes, and its overexpression in myotubes alters insulin signaling, enhances lipogenesis and ROS production, and induces mitochondrial dysfunction. Diabetes. 2011;60(1):258-68. Epub 2010.
26. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. Science. 2007;316(5829):1336-41. Epub 2007.
27. Song Y, You NC, Hsu YH, Howard BV, Langer RD, Manson JE, et al. FTO polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women. Obesity (Silver Spring). 2008;16(11):2472-80. Epub 2008.
28. Devlin B, Roeder K, Wasserman L. Genomic control, a new approach to genetic-based association studies. Theoretical population biology. 2001;60(3):155-66. Epub 2002.
29. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2008;9(3):246-50. Epub 2008.
30. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. Nature genetics. 2009;41(1):18-24. Epub 2008.
31. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157-63. Epub 2004.
32. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Chockalingam A, Frohlich JJ, Birmingham CL. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). The American journal of clinical nutrition. 2007;86(2):353-9. Epub 2007.
33. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. Jama. 2009;301(20):2129-40. Epub 2009.
34. Kirkpatrick CL, Marchetti P, Purrello F, Piro S, Bugliani M, Bosco D, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene expression in normal or diabetic sorted human alpha and beta cells: correlations with age or BMI of islet donors. PloS one. 2010;5(6). Epub 2010.

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]
[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]

Original Article

Association of rs16953002 *FTO* Gene Polymorphism with Type 2 Diabetes and Obesity

Bakhshi Ganje M[1], Sheikhha MH[2]*, Farashahi E[2], Mohammadzade M[1]

1- Genetics Department, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2- Yazd Clinical and Research Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Yazd, Iran

Received: 31 May 2015 Accepted: 20 Dec 2015

Abstract

Background & Objective: Genome-wide association studies (GWAS) has identified that *FTO* gene polymorphisms was associated with the risk of type 2 diabetes and obesity. However, the findings in subsequent studies were inconsistent in various populations. This study aimed to investigate the association of *FTO* rs16953002 with type 2 diabetes and obesity in Yazd, Iran.

Methods & Materials: Unrelated study subject controls (n=200) and type 2 diabetes cases (T2DM) (n=200), were randomly selected from Yazd, Iran. Genotyping was done by the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. Age and gender, smoking, weight and body mass index (BMI) were analyzed using the analysis of $\chi 2$ test.

Results: The rs16953002 A/G polymorphism of the *FTO* gene showed significant association with T2DM and obesity. The AG, GG genotypes were significantly higher in T2DM and obese subjects compared to the group subjects.

Conclusions: The result of the present study indicate that the genetic variant in *FTO* may contribute to T2DM and obesity risk in Yazd population.

Keywords: *FTO* gene, Type 2 diabetes, Obesity, Polymorphism

*** Corresponding author**: **Mohammad Hasan Sheikhha**, Yazd Clinical and Research Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Science, Boali Avenue, Safayeh, Yazd, Iran
E-mail: sheikhha@yahoo.com

[Downloaded from jabs.fums.ac.ir on 2026-11-24]

Journal of Fasa University of Medical Sciences (2016) 6: 27-34

[DOR: 20.1001.1.22285105.2016.6.1.1.3]