

بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 ژن FABP2 مرتبط با فاکتور چاقی در جمعیت مطالعه شده در طرح قند و لیپید تهران

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۹/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۰۴ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۱/۱۴

زمینه و هدف: مطالعات انجام شده در زمینه عوامل موثر ژنتیکی در بروز چاقی نشان از نقش مهم ژن FABP2 در بروز چاقی می‌باشد. تاکنون تعداد ۵۲ لوکوس ژنی مرتبط با بروز چاقی را شناسایی شده‌اند که این امر می‌تواند گامی مهم برای پیش‌بینی، پیشگیری و درمان چاقی ایفا نماید. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 واقع بر ژن FABP2 و چاقی در جمعیت قند و لیپید تهران بود.

روش بررسی: مطالعه مورد-شاهدی حاضر متشکل ۲۱۷ فرد چاق با شاخص توده بدنی 30 kg/m^2 یا بالاتر و ۱۵۹ فرد سالم با شاخص توده بدنی $20-18 \text{ kg/m}^2$ می‌باشد که از میان شرکت‌کنندگان در فاز چهارم مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند (سال‌های ۱۳۹۰-۱۳۸۶). DNA ژنومی از لئوسیت‌های خون محیطی استخراج و ژنوتیپ هر یک از افراد با روش Tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (T-ARMS-PCR) تعیین شد.

یافته‌ها: بررسی توزیع فراوانی آللی در دو گروه بیمار و سالم نشان داد که آلل T (ریسک) در هر دو گروه دارای کمترین فراوانی می‌باشد (به ترتیب ۶۷٪ و ۵۴٪). از سوی دیگر، فراوانی ژنوتیپ‌های GT و GG در گروه بیمار به ترتیب ۱۲٪، ۸۷٪ و در گروه سالم به ترتیب ۱۰٪ و ۸۹٪ بود. نتایج به دست آمده حاکی از عدم وجود اختلاف معنادار میان فراوانی آللی در دو گروه مورد و شاهد بود ($P=0/61$). بر این اساس بودن آلل T (آلل ریسک)، شانس ابتلا به چاقی را در افراد حامل این آلل در مقایسه با افراد فاقد آن به صورت معنادار افزایش نمی‌داد (۲/۱۹- $OR=1/17$, $CI: 95\%: 0/62$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های به دست آمده نشان‌دهنده عدم وجود ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 و شانس ابتلا به چاقی در جمعیت قند و لیپید تهران می‌باشد.

کلمات کلیدی: مطالعات مورد-شاهدی، ژن‌ها، چاقی، پروتیین FABP2 انسانی، تغییرات تک نوکلئوتیدی، ایران.

وحید مصلحی زاده^۱
فرزام عجمیان^۲
احمد ابراهیمی^۳
حسین دلشاد سیاهکلی^{۴*}

۱- گروه زیست‌شناسی، پردیس دانشگاهی گیلان، رشت، ایران.

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه گیلان، رشت، ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، گروه چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۴- مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران، خیابان یمن، ابتدای خیابان پروانه (شهید اعرابی)، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، کد پستی ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۶۹

E-mail: delshad1336@yahoo.com

مقدمه

می‌تواند به ارث برسد اما با این حال در اکثر موارد دارای توارث ساده مندلی نبود و به عبارت دیگر یک بیماری چند ژنی به‌شمار رفته که اغلب ژن‌های مرتبط با آن همچنان ناشناخته باقی مانده‌اند.^۳ چاقی به‌عنوان یک چالش مهم بالینی و سلامت عمومی در سراسر جهان به‌شمار می‌رود. بر مبنای برآوردهای جهانی، در حدود ۱/۱ میلیارد نفر مبتلا به اضافه وزن و ۳۵۰ میلیون فرد چاق در سراسر

چاقی به تجمع بیش از حد و یا غیرطبیعی چربی در بافت چربی گفته می‌شود.^۱ این بیماری یک فنوتیپ پیچیده بوده که از تداخل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی ناشی گشته که منجر به انباشتگی بیش از حد ذخیره بافت چربی می‌شود.^۲ اگرچه چاقی در بین خانواده‌ها

خطر کلی ابتلا به چاقی داشته باشند ولی به طور مستقیم موجب بروز بیماری نمی‌شود.^{۱۳}

در سال‌های اخیر مطالعات همبستگی گسترده‌ی ژنوم در قالب مطالعات مورد-شاهدی منجر به شناسایی چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی رایج و با نفوذ کم مرتبط با چاقی شده است. نتایج به‌دست آمده حاکی از شناسایی ۵۲ جایگاه ژنی مرتبط با چاقی می‌باشد که در میان آن‌ها ژن‌های تنظیم‌کننده متابولیسم اسیدهای چرب آزاد همچون ژن FABP2 از اهمیت فراوانی در این زمینه برخوردار می‌باشند.^{۱۴}

ژن FABP2 بر روی بازوی بلند کروموزوم چهارم واقع شده که در مجموع از چهار آگزون تشکیل یافته است. پروتیین بیان شده توسط این ژن در جذب، متابولیسم و یا حمل و نقل اسیدهای چرب با زنجیره بلند داخل سلولی نقش اساسی ایفا می‌کنند. از سوی دیگر مسئولیت به هم پیوستن سلول‌های در حال رشد و تکثیر، از جمله دیگر وظایف این ژن به‌شمار می‌رود. نتایج مطالعات انجام شده بر روی تغییرات ژنتیکی شناسایی شده بر روی این ژن نشان از وجود ارتباط میان پلی مورفیسم کد کننده کدون 54 (Ala54Thr) با افزایش اکسیداسیون چربی و مقاومت به انسولین می‌باشد. بر این اساس افراد دارای فرم Thr54 در مقایسه با افراد حامل Ala دارای شاخص توده بدنی بالاتر، چربی شکمی بیشتر و میزان لپتین بالاتر (هورمون پروتیینی است که نقش کلیدی در تنظیم انرژی دریافتی و انرژی مصرفی، از جمله اشتها و سوخت و ساز بدن بازی می‌کند) می‌باشند.^{۱۵} با وجود مطالعات متعدد انجام یافته، عدم همخوانی و تکرارپذیری نتایج به‌دست آمده در زمینه ارتباط میان پلی مورفیسم‌های شناخته شده ژن FABP2 و ارتباط آن با چاقی در جمعیت‌های مختلف، یکی از چالش‌های پیش رو در زمینه تعیین نقش پلی مورفیسم‌های شایع این ژن و ارتباط آن با چاقی می‌باشد. با توجه به مطالب گفته شده، این پژوهش با هدف بررسی میزان شیوع پلی مورفیسم rs1799883 ژن FABP2 و ارتباط آن با شانس ابتلا به چاقی در جمعیت ایرانی انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، جمعیت مورد بررسی از میان افراد

جهان وجود دارد.^۴ از سوی دیگر یافته‌های انتشار یافته توسط سازمان بهداشت جهانی، نشان از ارتباط میان اضافه وزن و چاقی با بسیاری از بیماری‌ها همچون دیابت نوع ۲ (۴۴٪)، بیماری‌های ایسکمیک قلب (۲۳٪) و نیز برخی سرطان‌های خاص (هفت تا ۴۱٪) می‌باشد. بر این اساس، سازمان بهداشت جهانی چاقی را به‌عنوان یک اپیدمی به‌سرعت افزایش‌دهنده در سطح جهانی معرفی کرده است.^۶

گزارش‌ها حاکی از آن است که بر اساس نمایه توده بدنی، ۹۵٪ مردان و ۹۶٪ زنان در آمریکا، ۲۶٪ مردان و زنان در انگلستان، ۲۱٪ مردان و ۹۵٪ زنان در مکزیک، ۳٪ مردان و ۲۷٪ زنان در آفریقای نوبی به چاقی مبتلا می‌باشند.^۷ از سوی دیگر کشورهای منطقه مدیترانه شرقی از جمله مناطق دارای بیشترین میزان شیوع در دنیا محسوب می‌شوند. گزارش شده است که ۹۵٪ مردان و ۱۵٪ زنان در قطر، ۹۶٪ مردان و ۱۸٪ زنان در کویت، ۲۶٪ مردان و ۱۱٪ زنان در عربستان سعودی و ۴۲/۸٪ مردان و ۵۷٪ زنان در ایران مبتلا به چاقی هستند.^۸

شواهد به‌دست آمده گویای آن است که چاقی خطر ابتلا به بیماری‌های فیزیکی و عصبی را افزایش می‌دهد.^۹ افزایش چربی بدن پاسخ بدن را به انسولین تغییر می‌دهد و بالقوه منجر به مقاومت به انسولین می‌گردد.^{۱۰} افزایش چربی همچنین حالتی پیش التهابی ایجاد می‌کند که خطر ترومبوز را افزایش می‌دهد. به‌این ترتیب پیامدهای سلامتی ناشی از ابتلا به چاقی را می‌توان به دو دسته اثرات افزایش توده چربی (استئوآرتریت، آپنه خواب، انگشت نما شدن) و افزایش سلول چربی (دیابت، سرطان، بیماری قلبی-عروقی، بیماری کبد چرب غیرالکلی) دسته‌بندی نمود.^{۱۱}

بررسی‌های اپیدمیولوژیک انجام شده در زمینه چاقی نشان می‌دهند که ترکیبی از عوامل محیطی همچون دریافت کالری اضافی و کم تحرکی از یک سو و عوامل ژنتیکی از سوی دیگر از جمله مهمترین دلایل ابتلا به چاقی به‌شمار می‌روند.^{۱۲} بر این اساس چاقی به‌عنوان یک بیماری پیچیده و چندعاملی شناخته شده که مجموعه‌ای از فاکتورهای محیطی به همراه ژن‌ها و تغییرات ژنتیکی در بروز آن موثر می‌باشند. از سوی دیگر با توجه به نظریه‌ی بیماری شایع-واریانت شایع، خطر ژنتیکی برای یک بیماری پیچیده همچون چاقی توسط انواع لوکوس‌های متعدد ژن با اندازه اثر کم، تعیین می‌شود که هر کدام از آن‌ها می‌توانند دارای یک اثر کوچک جمع شونده بر روی

شرکت‌کننده در مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) انتخاب گردیدند. مطالعه قند و لیپید تهران مطالعه‌ای است طولانی‌مدت با رویکردی جامعه‌نگر که بر پایه داده‌های اولیه مبنی بر شیوع پیشرونده چاقی، یابت، هیپرلیپیدمی و بیماری قلبی - عروقی با هدف جلوگیری از این ناهنجاری‌های غیرواگیر از طریق شناخت ابعاد و کیفیت عوامل موثر و اصلاح شیوه زندگی طراحی شده است. در فاز اول این مطالعه که از سال ۱۳۷۷ آغاز شد، تمامی داده‌های پایه یک جمعیت ۱۵۰۰۵ نفری در منطقه ۱۳ تهران تحت پوشش سه مرکز بهداشتی - درمانی شامل بیش از ۵۰۰۰ خانوار منتخب تصادفی جمع‌آوری شد. مشارکت کلیه افراد با دریافت رضایت آگاهانه از آنان صورت گرفت.

افراد تحت مطالعه توسط یک پرسشگر آموزش دیده و با استفاده از یک پرسش‌نامه پیش‌آزمون شده مورد مصاحبه قرار گرفته و داده‌های مربوط به سن، جنس، سوابق بیماری، داروهای مصرفی و سابقه خانوادگی بیماری چاقی و دیابت ثبت شد. اندازه‌گیری تن‌سنجی شامل وزن، قد و دور کمر و نیز فشارخون بر اساس روش‌های استاندارد انجام شد. یک نمونه خون وریدی پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی گرفته شد و تمام آزمایشات از جمله قندخون ناشتا، قندخون دو ساعته و سطح لیپیدهای خون در آزمایشگاه پژوهشی TLGS در همان روز نمونه‌گیری انجام شد. از نمونه خون وریدی تهیه شده از شرکت‌کنندگان، ۵ ml در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)، ریخته شد. سپس استخراج DNA ژنومی، با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع انجام شد. سپس DNA های استخراج شده در دمای 20°C تا زمان استفاده نگهداری شدند. در این مرحله با استفاده از روش‌های الکتروفورز و دستگاه NanoDrop (Thermo

شرایط انجام واکنش تکثیر شامل مرحله واسرشت اولیه در دمای 95°C به مدت ۵ دقیقه، مرحله واسرشت در دمای 94°C به مدت ۳۵ ثانیه، مرحله اتصال در دمای 62°C به مدت ۴۰ ثانیه، مرحله تکثیر در دمای 72°C به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله تکثیر نهایی در دمای 72°C به مدت شش دقیقه بود. در نهایت الکتروفورز محصولات PCR به مدت ۴۵ دقیقه با ولتاژ ۹۰ ولت بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ انجام شد.

به منظور مقایسه فراوانی آللی و ژنتیکی بین دو گروه بیمار و سالم از Chi-square test استفاده و با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک، نسبت شانس (Odd Ratio) در بین گروه‌های بیمار و کنترل محاسبه شد. در این پژوهش سطح معناداری ۵٪ به‌عنوان مقدار معنادار شدن آنالیزهای آماری در نظر گرفته شد. داده‌ها توسط SPSS software, version 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) مورد آنالیز قرار گرفت.

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای طراحی شده برای تکثیر پلی‌مورفیسم rs1799883 ژن FABP2 از تکنیک T-ARMS-PCR

Sequence (5' - 3')	Size (bp)	Tm ($^{\circ}\text{C}$)	پرایمر
AACTTCTGTAGAAGCAATCTGAATGTT	۲۷	۵۹/۵۵	Forward
AACCATCCAATGAAATAGAGCAGAA	۲۵	۵۸/۸۱	Reverse
AATAAACTCACAGTCAAAGAATCAATCA	۲۸	۵۸/۲۴	Inner Forward
CAAATACAACCTCAATGTTTCAATAGG	۲۸	۵۸/۲۳	Inner Reverse

یافته‌ها

بر مبنای یافته‌های به‌دست آمده در این پژوهش، فراوانی ژنوتیپ‌های GT و GG در گروه بیمار به ترتیب ۱۲/۴٪، ۸۷/۶٪ و در گروه سالم به ترتیب ۱۰/۷٪ و ۸۹/۳٪ بود. بنابراین فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد دارای اختلاف معنادار نبود ($P=0/60$). یافته‌های به‌دست آمده نشان داد که شانس ابتلا به چاقی در افراد دارای ژنوتیپ GT که دارای یک آلل ریسک بودند به میزان ۱/۱۸ برابر در مقایسه با افراد هموزیگوت نرمال (GG) افزایش یافت ($P=0/61$).

بر این اساس توزیع فراوانی آللی در دو گروه مردان بیمار و سالم نشان داد که آلل G در هر دو گروه دارای بیشترین فراوانی بود (به ترتیب ۹۳/۷٪ و ۹۳/۹٪). نتایج به‌دست آمده نشان داد که فراوانی آللی در این دو گروه دارای تفاوت معنادار نبود ($P=0/96$). از سوی دیگر بودن آلل T شانس ابتلا به چاقی را در مردان حامل این آلل به میزان ۱/۰۲ برابر در مقایسه با افراد فاقد این آلل افزایش داد. ($P=0/96$; CI/۹۵: ۰/۳۸-۲/۷۱).

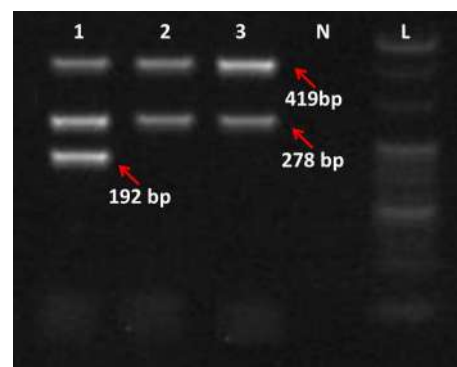
بر مبنای یافته‌های به‌دست آمده در این پژوهش، فراوانی ژنوتیپ‌های GT و GG در گروه مردان بیمار به ترتیب ۱۲/۵٪، ۸۷/۵٪ و در گروه مردان سالم به ترتیب ۱۲/۲٪ و ۸۷/۸٪ بود که در دو گروه مورد و شاهد دارای اختلاف معنادار نبود ($P=0/96$). یافته‌های به‌دست آمده نشان داد که شانس ابتلا به چاقی در مردان دارای ژنوتیپ GT که دارای یک آلل ریسک بودند به میزان ۱/۰۲ برابر در مقایسه با افراد هموزیگوت نرمال (GG) افزایش یافت ($P=0/96$). نتایج به‌دست آمده از ارزیابی شانس ابتلا به چاقی در زنان نیز بیانگر وجود نتایج مشابه بود. بر این اساس توزیع فراوانی آللی در دو گروه مردان بیمار و سالم نشان داد که آلل G در هر دو گروه زنان بیمار و سالم دارای بیشترین فراوانی بود (به ترتیب ۹۳/۸٪ و ۹۵/۰٪). در نتیجه فراوانی آللی در این دو گروه دارای تفاوت معنادار نبود ($P=0/59$). از سوی دیگر بودن آلل T شانس ابتلا به چاقی را در زنان حامل این آلل به میزان ۱/۲۵ برابر در مقایسه با افراد فاقد این آلل افزایش داد ($P=0/59$; CI/۹۵: ۰/۵۳-۲/۹۰).

در این پژوهش، فراوانی ژنوتیپ‌های GT و GG در گروه زنان بیمار به ترتیب ۱۲/۴٪، ۸۷/۶٪ و در گروه زنان سالم به ترتیب ۱۰/۰٪ و ۹۰/۰٪ بود. که بر این اساس فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد و شاهد دارای اختلاف معنادار نبود ($P=0/58$). شانس ابتلا به چاقی در زنان دارای ژنوتیپ GT که دارای یک آلل ریسک بودند به میزان

پس از تعیین دمای بهینه، ژنوتیپ هر یک از افراد شرکت‌کننده توسط تکنیک T-ARMS-PCR تعیین شد. در این روش ابتدا با استفاده از پرایمرهای اختصاصی طراحی شده ناحیه مورد نظر تکثیر شد که مشاهده قطعه‌های به طول ۱۹۲ و ۲۷۸ جفت باز بیانگر تکثیر صحیح ناحیه مورد نظر بود (شکل ۱).

به منظور تایید ژنوتیپ‌های به‌دست آمده، ۱۰٪ از نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب و تعیین توالی شدند. تحلیل داده‌های به‌دست آمده از تعیین توالی با نرم‌افزار FinchTV Version 1.4.0 (Geospiza, Seattle, WA, USA) انجام پذیرفت که نتایج به‌دست آمده از آن ژنوتیپ‌های تعیین شده به روش T-ARMS-PCR را مورد تایید قرار می‌داد. (شکل ۲).

بررسی توزیع فراوانی آللی در دو گروه بیمار و سالم نشان داد که آلل T به‌عنوان آلل ریسک در هر دو گروه دارای کمترین فراوانی بود (به ترتیب ۶/۲٪ و ۵/۴٪). نتایج به‌دست آمده نشان می‌داد که فراوانی آللی در دو گروه بیمار و سالم دارای تفاوت معنادار نبود ($P=0/61$). از سوی دیگر یافته‌های به‌دست آمده نشان داد که بودن آلل T می‌تواند شانس ابتلا به چاقی را در افراد حامل این آلل به میزان ۱/۱۷ برابر در مقایسه با افراد فاقد این آلل افزایش دهد. ($P=0/61$; CI/۹۵: ۰/۶۲-۲/۱۹)



شکل ۱: تصویر مربوط به الکتروفورز محصولات PCR، حاصل تکثیر اختصاصی ناحیه مورد نظر بر روی ژل آگارز ۱/۵٪.

ردیف ۱: فرد هتروزیگوت (GT)، ردیف ۲ و ۳: فرد هموزیگوت نرمال (GG)، N: نمونه کنترل منفی، L: مارکر ۵۰ جفت بازی

قفقاز ($P < 0.01$) مشاهده شد، اما در زنان آمریکایی آفریقایی تبار دیده نشد.^{۱۹}

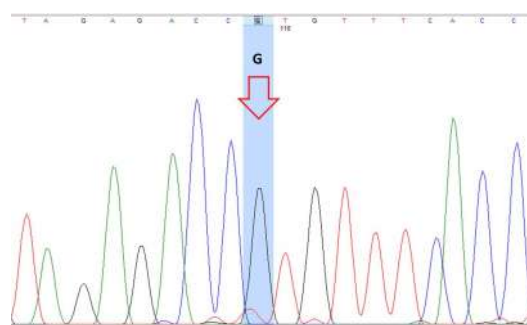
در مطالعه‌ی دیگر Hegele و همکارانش تشخیص دادند که تنوع آلی در توالی اسیدهای آمینه در ژن FABP2 با انواع چاقی و فنوتیپ بالینی در کانادایی‌های بومی مرتبط است. پژوهشگران نشان دادند که فرکانس ترونین-۵۴ از ژن FABP2 در این نمونه ۰/۱۴ بود. بودن این نوع پلی مورفیسم با افزایش قابل توجه شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن و افزایش غلظت تری گلیسرید پلاسما در گرسنگی همراه است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که این نوع پلی مورفیسم Thr54 FABP2 با تفاوت در سوخت و ساز چربی در این جمعیت بومی همراه است.^{۲۰}

در ادامه نتایج به دست آمده نشان داد که میزان چربی شکمی و چربی زیرپوستی شکم در حاملین نسخه یک یا دو آلل جهش یافته THR (P) به طور معناداری کمتر بود.^{۱۷}

در مطالعه‌ی دیگر، Barber و همکاران نشان دادند که تنوع آلی در توالی اسیدهای آمینه در ژن FABP2 با انواع چاقی و فنوتیپ بالینی در کانادایی‌های بومی مرتبط است. آن‌ها ۵۰۷ کانادایی‌های بومی بالغ را مورد مطالعه قرار داده و نشان دادند که فرکانس ترونین-۵۴ از ژن FABP2 در این نمونه مورد بررسی ۰/۱۴ می‌باشد. بر این اساس حضور این پلی مورفیسم با افزایش قابل شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن و افزایش غلظت تری گلیسرید پلاسما در افراد حامل Thr54 همراه بود.^{۱۸}

در تازه‌ترین مطالعات انجام یافته در این زمینه، Liu و همکارانش به بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 و بیماری‌های غیرواگیردار شایع همچون دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و چاقی در جمعیت چینی پرداختند. این پژوهش در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی متشکل از ۳۷۷ فرد مبتلا به چاقی به عنوان گروه مورد و ۴۳۱ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انجام شد.

نتایج به دست آمده نشان از ارتباط میان این پلی مورفیسم و چاقی بود. بر این اساس شانس ابتلا به چاقی در افراد دارای ژنوتیپ هتروزیگوت (AT) در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (AA) به میزان ۲/۶ برابر افزایش یافت ($P = 0.036$, $OR = 2.6$, $CI = 1.06-6.66$). از سوی دیگر یافته‌های به دست آمده نشان داد که شانس ابتلا به چاقی در افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت موتانت



شکل ۲: یافته‌های تعیین توالی پلی مورفیسم rs1799883 در یک فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (GG)

۱/۲۷ برابر در مقایسه با افراد هموزیگوت نرمال (GG) افزایش داشت ($P = 0.058$).

بحث

بر مبنای مطالعات انجام یافته پلی مورفیسم Ala54Thr، یکی از چندشکلی مرتبط با چاقی می‌باشد. نتایج مطالعات مختلف نشان می‌دهد که افراد دارای فرم Thr54 دارای افزایش جذب پروتئین و یا پردازش اسیدهای چرب در روده می‌باشند. بر این اساس فرم Thr54 با شاخص توده بدنی بالا، چربی بدن، افزایش چربی شکمی، چاقی و میزان لپتین بالاتر (به عنوان پروتئین دارای نقش کلیدی در تنظیم انرژی دریافتی و انرژی مصرفی، از جمله اشتها و سوخت و ساز بدن) همراه می‌باشد.^{۱۶}

Lara-Castro و همکاران به بررسی رابطه پلی مورفیسم A54T در ژن FABP2 و سطح چربی احشایی و زیرجلدی شکم در یک گروه از ۲۲۳ زن یائسه پرداختند، ۱۰۳ نفر از آن‌ها آمریکایی‌های آفریقایی تبار و ۱۲۰ قفقازی بودند. فراوانی آلل T54 به طور قابل توجهی توسط گروه‌های قومی متفاوت است. پس از تنظیم چربی بدن در مجموع، میزان چربی کل شکم و نیز چربی زیر پوستی شکم در حاملین نسخه ۱ یا ۲ آلل جهش یافته THR (P) به طور معناداری کمتر بود.^{۱۷} تجزیه و تحلیل جداگانه توسط گروه‌های قومی نشان داد که ارتباط بین پلی مورفیسم و چربی شکم و چربی زیرپوستی شکم در

را مورد تایید قرار داد که این امر بیانگر وجود نتایجی متفاوت در مقایسه با نتایج به دست آمده از مطالعات پیشین انجام شده در این زمینه می باشد. انجام این پژوهش در حجم نمونه بالاتر و بر روی سایر قومیت های ایرانی به منظور دستیابی به یک جمع بندی مستدل در زمینه ارتباط میان این پلی مورفیسم و شیوع چاقی توصیه می شود.

نتایج مطالعه کنونی حاکی از عدم ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 ژن FABP2 و شانس ابتلا به چاقی در میان شرکت کنندگان در طرح قند و لیپید تهران می باشد.

عدم انطباق نتایج به دست آمده با برخی مطالعات انجام شده در این زمینه را می توان به تفاوت پیش زمینه های قومی و نژادی افراد شرکت کننده در این مطالعه با سایر جمعیت ها نسبت داد. اگرچه نقش عوامل محیطی و میان کنش میان ژن و محیط نیز می تواند در بروز این تفاوت ها موثر باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک می باشد با عنوان "بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم rs1799883 ژن FABP2 مرتبط با چاقی در جمعیت شرکت کننده در طرح قند و لیپید تهران" می باشد. از اساتید گرانقدر دانشگاه گیلان، پرسنل زحمتکش آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و تمام شرکت کنندگان که در اجرای این پژوهش شرکت نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می آید.

(TT) به میزان ۴/۱ برابر در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال افزایش می یابد که گویای تأثیر آلل موتانت (T) در افزایش استعداد ابتلا به چاقی می باشد (P=۰/۰۰۶، CI/۹۵: ۱/۶۰-۱۰/۷۵، OR=۴/۱)^{۱۹}.

از سوی دیگر، Liu و همکارانش به منظور دستیابی به یک جمع بندی مستدل، به بررسی نتایج به دست آمده از سایر مطالعات انجام یافته در قالب یک متاآنالیز پرداختند. بر این اساس ۹ مطالعه وارد مرحله آنالیز نهایی شدند که جمعیتی متشکل از ۹۴۹ فرد مبتلا به چاقی و ۲۰۰۲ فرد سالم را تشکیل می دادند. نتایج به دست آمده از این آنالیز نیز نشان داد که وجود آلل ریسک (T) می تواند شانس ابتلا به چاقی را به میزان ۱/۱۷ برابر در افراد حامل این آلل در مقایسه با افراد فاقد آن افزایش دهد (P=۰/۰۳، CI/۹۵: ۱/۰۱-۱/۳۶، OR=۱/۱۷)^{۱۹}.

بر اساس یافته های مطالعه حاضر از نمونه مورد بررسی انتخاب شده از میان شرکت کنندگان در مطالعه قند و لیپید تهران، وجود آلل ریسک در افراد حامل این آلل در مقایسه با افراد فاقد آن که دارای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال بودند، شانس ابتلا به چاقی را به طور معنادار افزایش نمی داد. از سوی دیگر انجام آنالیزهای تعقیبی و بررسی اثر آلل ریسک پلی مورفیسم مورد مطالعه به تفکیک جنسیت در دو گروه مردان و زنان نیز، یافته های به دست آمده در جمعیت اولیه

References

- Pischoon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359(20):2105-20.
- Clément K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, et al. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med* 1995;333(6):352-4.
- Widiker S, Karst S, Wagener A, Brockmann GA. High-fat diet leads to a decreased methylation of the Mc4r gene in the obese BFMI and the lean B6 mouse lines. *J Appl Genet* 2010;51(2):193-7.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404(6778):635-43.
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996;45(11):1455-62.
- 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.
- Azizi F, Azadbakht L, Mirmiran P. Trends in overweight, obesity and central fat accumulation among Tehranian adults between 1998-1999 and 2001-2002: Tehran lipid and glucose study. *Ann Nutr Metab* 2005;49(1):3-8.
- Pourhoseingholi MA, Kaboli SA, Pourhoseingholi A, Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Mansoori BK, et al. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(2):151-5.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366(9492):1197-209.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2583-9.
- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104(4):531-43.
- Pritchard JK, Cox NJ. The allelic architecture of human disease genes: common disease-common variant...or not? *Hum Mol Genet* 2002;11(20):2417-23.
- Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas* 2011;69(1):41-9.

15. Butson ARC. Familial multiple polyposis coli with multiple associated tumors. *Am Soc Colon Rectum Surg* 1983;26(9):578-82.
16. Setia S, Nehru B, Sanyal SN. Activation of NF- κ B: bridging the gap between inflammation and cancer in colitis-mediated colon carcinogenesis. *Biomed Pharmacother* 2014;68(1):119-28.
17. Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, Gower BA, Fernández JR. Association of the intestinal fatty acid-binding protein Ala54Thr polymorphism and abdominal adipose tissue in African-American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):1196-201.
18. Barber J, Ellis K, Bowles L, Delhanty J, Ede R, Male B, et al. Adenomatous polyposis coli and a cytogenetic deletion of chromosome 5 resulting from a maternal intrachromosomal insertion. *J Med Genet* 1994;31(4):312-6.
19. Liu Y, Wu G, Han L, Zhao K, Qu Y, Xu A, et al. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genetics and molecular research. Genet Mol Res (GMR)* 2014;14(1):1155-68.
20. Hegele RA, Harris SB, Hanley AJ, Sadikian S, Connelly PW, Zinman B. Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4334-7.

Association of FABP2 gene polymorphism (rs1799883) with risk of obesity in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) population

Vahid Moslehizadeh M.Sc.¹
Farzam Ajamian Ph.D.²
Ahmad Ebrahimi Ph.D.³
Hossein Delshad Siahkali Ph.D.^{4*}

1- Department of Biology, University of Guilan, University Campus 2, Rasht, Iran.

2- Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran.

3- Cellular and Molecular Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Prevention and Treatment of Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Research Institute for Endocrine Sciences, No.24 Parvaneh St., Yemen St., Velenjak, Tehran, Iran. Postcode: 1985717413
Tel: +98- 21- 22432569
E-mail: delshad1336@yahoo.com

Abstract

Received: 04 Dec. 2015 Accepted: 23 Feb. 2016 Available online: 02 Apr. 2016

Background: The major issue to address in obesity etiology is to identify the genetic changes in the disease and their occurrence in different populations. Uncovering these genetic changes may be important in developing potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of obesity. Among all obesity susceptibility genes studied before, convincing association has been found with variants in the FABP2 gene and this disease; however, the contributions of these genetic variants in different populations and ethnic groups are not similar. Accordingly, this study was carried out to replicate the previous findings to assess whether a missense variation (rs1799883) in this gene is associated with obesity in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) population.

Methods: A case-control study was designed to determine the possible association between rs1799883 and occurrence of obesity "in phase IV of the study between the years of 2008 to 2011". The study group consisted of 217 subjects with body mass index (BMI, kg/m²) greater than 30 as cases and 159 healthy individual as control group (18<BMI>20). All subjects were recruited among the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS) participants in phase IV of the study between the years of 2008 to 2011. The genomic DNA was extracted from peripheral blood leucocytes using the salting out method and subsequently subjects were genotyped for this marker using The tetra-primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR). Association of risk allele with obesity was assessed using the SPSS software, version 20 (Chicago, IL, USA).

Results: The results showed no significant differences between case and control groups in terms of allele frequency (P=0.61). According to the findings, the presence of T allele as the risk allele was not associated with increased risk of obesity in carriers of this allele compared to individuals carrying the normal allele (OR=1.17; CI%95= 0.62-2.19, P=0.61).

Conclusion: The results did not support the previous findings of an association between genetic polymorphism in the FABP2 gene and risk of obesity. However, a number of replicated studies with other ethnicity are suggested to make a conclusion about the role of this genetic polymorphisms and susceptibility to obesity in Iranian population.

Keywords: case-control studies, genes, human fabp2 protein, Iran, obesity, single nucleotide polymorphism.