

ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن مرتبط به توده چربی و چاقی (FTO) با مقاومت به انسولین و چاقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

محبوبه معیری^۱، معصومه نژادعلی^{۲*}، مهناز محمدی^۳

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۰/۰۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۲/۰۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: در حال حاضر کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) شایع‌ترین بیماری کبدی است که یک‌چهارم جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. NAFLD با اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع ۲، فشارخون بالا، چاقی و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 FTO با مقاومت به انسولین و چاقی در افراد مبتلا به NAFLD است.

مواد و روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و ۸۰ شرکت‌کننده به‌عنوان شاهد انجام شد. غلظت انسولین با کیت ELISA اندازه‌گیری شد و سایر متغیرها با روش‌های استاندارد تعیین شدند. تعیین ژنوتیپ با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز-چندشکلی طول قطعه محدود (PCR-RFLP) انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تمامی متغیرها به‌جز LDL، قند خون ناشتا و کلسترول بین گروه سالم و NAFLD تفاوت معنی‌داری داشتند ($P < 0/05$). ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs17817449 با شاخص توده بدنی و HOMA یافت نشد و فراوانی ژنوتایپ rs1781744 در افراد چاق و نرمال و همچنین در گروه مقاوم به انسولین و حساس به انسولین تفاوت معنی‌دار نداشت ($P > 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: بیماری کبد چرب غیرالکلی با شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد. پلی‌مورفیسم rs17817449 FTO با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط ندارد.

کلیدواژه‌ها: ژن مرتبط به توده چربی و چاقی، مقاومت به انسولین، کبد چرب غیرالکلی، چاقی، پلی‌مورفیسم rs17817449

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دوازدهم، ص ۸۷۵-۸۶۸، اسفند ۱۴۰۱

آدرس مکاتبه: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران، تلفن: ۰۹۱۲۳۸۷۵۴۹۳

Email: ma_nejadali@yahoo.com

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) (NAFLD) با رسوب بیش‌ازحد چربی در سلول‌های کبدی شناسایی می‌شود (۱) که با مقاومت به انسولین و استعداد ژنتیکی ارتباط دارد. بیماری کبد چرب غیرالکلی نه‌تنها منجر به سیروز و سرطان هپاتوسلولار می‌شود بلکه بر پیشرفت سایر بیماری‌های مزمن کبدی مؤثر بوده و در پاتوژنز دیابت نوع ۲ و تصلب شرایین نقش دارد (۲). شیوع کبد چرب در جمعیت عمومی کشورهای غربی حدود ۲۰ درصد تا ۳۰ درصد است (۳) و در سن بالا شایع‌تر است (۴). بر اساس گزارشات ۲۰ سال اخیر بیماری کبد

چرب غیرالکلی علت اصلی مرگ‌ومیر مربوط به کبد بوده که به علت چاقی، تغییر سبک زندگی و کاهش فعالیت‌های فیزیکی شیوع آن روز به روز در حال افزایش است و با دیابت، چاقی، فشارخون، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی و عروقی در ارتباط است (۵). مطالعات نشان می‌دهد، حدود ۷۵ درصد افراد چاق دچار استئاتوز کبد می‌شوند. بنابراین ریسک ابتلا به کبد چرب در افراد چاق بسیار بالاست (۶). بیماران NAFLD بیشتر در معرض بیماری‌های قلبی و عروقی قرار دارند، به‌هرحال این بیماری خطر مرگ را بالا می‌برد (۶). پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی تا حد زیادی ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد چاقی (۵) مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و

^۱ کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

^۲ استادیار بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار جانورشناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

التهاب، نقش مهمی در توسعه و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی دارد (۷). با توجه به شیوع چاقی در کشورهای شرقی به علت افزایش بی‌ تحرکی و روی آوردن به رژیم‌های غذایی پرکالری به سبک جوامع غربی، امروزه در کشورمان شاهد افزایش عوارض سو ناشی از چاقی مانند افزایش میزان چربی خون، عوارض قلبی و عروقی، پرفشاری خون و بالاخره بیماری‌های کبد هستیم (۸).

مطالعات نشان داده است در دهه‌های اخیر به علت تغییر سبک زندگی، بیماری‌های غیر واگیر مانند NAFLD یکی از مهم‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی است (۹). مقاومت به انسولین، دیابت، توده چربی احشایی، دیس لیپیدی، چاقی و سندرم متابولیک از عوامل مهم خطر در ایجاد NAFLD هستند (۱۰). چندین فاکتور خطر برای NAFLD قبلاً شناسایی شده است، اما کشف مارک‌های جدید ژنتیکی، باعث شناسایی افراد مستعد ابتلا به این بیماری می‌شود که این نتایج ممکن است در غربالگری و مداخلات مناسب برای افراد در معرض خطر ابتلا به NAFLD کمک کرده و فشار بیماری کبد چرب غیرالکلی را بر افراد و جامعه کاهش دهد (۵). FTO یک ژن با طول بیش از ۴۰۰۰ Kbp و ۹ اگزون است که در انسان بر روی کروموزوم ۱۶، q12.2 قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که چندین پلی‌مورفیسم این ژن با چاقی یا فنوتیپ‌های چاقی نظیر BMI بالا مرتبط است (۱۱). در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 FTO با مقاومت به انسولین و چاقی در افراد مبتلا به NAFLD بررسی شد.

مواد و روش کار

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر، جمعیت موردبررسی از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان بوعلی و بیمارستان امیرالمؤمنین تهران بودند ابتدا اهداف تحقیق برای داوطلبان بیان شد و بعد تشخیص کبد چرب غیرالکلی بیماران با سونوگرافی، ۸۰ نفر به‌عنوان بیمار و ۸۰ نفر به‌عنوان سالم انتخاب شدند. بر اساس مقالات و با استفاده از فرمول حجم نمونه، خطای آلفا ۰/۰۵، توان ۸۰ درصد و خطای بتا ۰/۲، تعداد افراد برای هر گروه تعیین شد. بعد رضایت آگاهانه پرسشنامه‌ای در مورد اطلاعات شخصی، رژیم غذایی و اطلاعات دیگر توسط هر فرد پر شد، سپس قد، وزن، برای هر فرد اندازه‌گیری شد. وزن افراد با استفاده از ترازوی عقربه‌ای سکا ساخت کشور آلمان و با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد افراد با استفاده از قد سنج دیواری سکا، بدون کفش و با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. BMI از طریق تقسیم وزن (کیلوگرم) به قد بر اساس مترمربع (در حالت ایستاده بدون کفش) محاسبه گردید. معیار ورود به این مطالعه ابتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی با تأیید سونوگرافی و عدم استفاده از داروی متابولیکی توسط بیماران مبتلا

به بیماری کبد چرب غیرالکلی بود. معیار خروج از تحقیق حاملگی، استفاده از دارو برای درمان کبد چرب غیرالکلی، اعتیاد به مواد مخدر، الکل و ابتلا به سایر بیماری‌های کبدی بود. افراد بعد از ۱۲- ۱۴ ساعت ناشتایی به آزمایشگاه مراجعه کرده و از آن‌ها ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون وریدی گرفته شد. سپس ۵ میلی‌لیتر از نمونه مذکور در لوله حاوی ضد انعقاد (حاوی ۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و باقیمانده آن را در لوله فاقد ضد انعقاد ریخته شد. بعد از جدا کردن سرم از لوله‌های فاقد ضد انعقاد سرم به بخش بیوشیمی برای سنجش پارامترهای بیوشیمیایی منتقل گردید. اسید داکسی ریبونوکلیک (DNA) با استفاده از روش نمک‌زدایی استخراج شد. غلظت گلوکز به روش گلوکز اکسیداز تعیین شد. میزان کلسترول تام به روش رنگ سنجی آنزیماتیک توسط هیدروژن پراکسیداز و سطح‌تری گلیسرید (TG) به روش رنگ سنجی آنزیمی توسط گلیسرول فسفات اکسیداز با کیت‌های پارس آزمون اندازه‌گیری شد. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL-C) از طریق فرمول فریدوالد محاسبه گردید، $LDL (mg/dl) = CHOL - HDL - TG/5$. در این مطالعه غلظت انسولین به روش الایزا (Enzymatic-linked ELISA) ELISA Immunosorbent Assay با استفاده از کیت کمپانی Mercodia سوئد تعیین شد. انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (polymerase chain reaction) توسط دستگاه ترموسایکلر مارک BIORAD و طبق پروتکل انجام شد که شامل واسرشت اولیه DNA الگو برای قطعه ۱۹۳ جفت بازی ژن FTO در دمای ۹۵ درجه به مدت ۵ دقیقه در طی چرخه اول انجام شد که در طی آن دو رشته مکمل از هم جدا شدند. سپس طی چرخه دوم که ۳۵ بار تکرار شد. هر چرخه شامل سه مرحله بود، در مرحله اول DNA به مدت سی ثانیه به‌طور کامل واسرشت شد. در مرحله دوم در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد اتصال پرایمر به DNA طی ۳۰ ثانیه انجام شد. مرحله سوم تکثیر توسط DNA پلیمرز است که در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد و در مدت ۳۰ ثانیه انجام شد. مرحله بسط نهایی در دمای ۷۲ درجه و به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. سپس برای تأیید تکثیر محصول PCR روی ژل آگارز ۱ درصد برده شد و در نهایت از تکنیک RFLP (Restriction fragment length polymorphism) جهت تشخیص پلی‌مورفیسم rs17817449 FTO استفاده شد به منظور انجام هضم آنزیمی، از آنزیم Cail (AlwNI) ساخت شرکت فرمنتاز استفاده شد هضم آنزیمی در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و به مدت ۱۶ ساعت انجام شد. در نهایت محصول بر روی ژل ۲ درصد برده شد تا بر طبق قطعات ایجاد شده ژنوتیپ پلی‌مورفیسم مورد نظر تشخیص داده شود. مطالعه حاضر از سوی کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مورد تأیید قرار گرفت و کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه ازاد واحد پند اخذ گردید

و با کد شناسایی IR.IAU.PIAU.REC.1401.002 ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌های آماری و بررسی فرضیات تحقیق با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد، عوامل کمی با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف از نظر وضعیت نرمال بودن مورد بررسی قرار گرفت. در صورت عدم برقراری شرط نرمال بودن، برای مقایسه میان دو گروه مورد و شاهد از آزمون من‌ویتنی استفاده شد و در غیر این صورت از آزمون تی مستقل استفاده شد. عوامل کیفی

با استفاده از آزمون کای دو یا فیشر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج پژوهش حاضر نشان داد مقایسه متغیرهای بیوشیمیایی در افراد سالم و افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به استثنای متغیرهای LDL، کلسترول و قندناشتا در سایر متغیرها تفاوت معنی‌دار است (جدول ۱).

جدول (۱): توزیع فراوانی مورد بررسی به تفکیک وجود یا عدم وجود بیماری کبد چرب

متغیر کمی	کبد چرب (n=80)	سالم (n=80)	P-value
سن (سال)	۴۴/۳±۹/۶	۳۴/۱±۸/۲	<۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۸/۷±۴/۶	۲۴±۳/۴	<۰/۰۰۱
HDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۳۵/۱±۱۲/۶	۴۷/۹±۱۱/۲	<۰/۰۰۱
LDL (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۴/۱±۳۰/۸	۹۳/۲±۲۵/۴	۰/۸۲۸
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۷۰/۳±۴۳/۲	۱۶۶/۲±۲۶/۹	۰/۴۷۶
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۱۲۸ (۱۰۳-۱۸۵)	۸۹ (۶۴-۱۲۱)	<۰/۰۰۱
قندناشتا (میلی‌گرم بر دسی لیتر)	۹۲±۱۳/۸	۹۲±۷/۷	۰/۹۸۹
انسولین (میلی یونیت بر لیتر)	۱۲/۷ (۷/۲-۲۱/۵)	۹/۲ (۴/۴-۱۴/۳)	۰/۰۰۳
HOMA	۲/۸ (۱/۶-۴/۸)	۲/۲ (۱/۲-۳/۳)	۰/۰۰۳
SGOT	۲۵ (۲۱-۳۱/۵)	۱۶ (۱۴-۱۹)	<۰/۰۰۱
SGPT	۳۲/۵ (۲۰-۴۴/۵)	۱۶ (۱۳-۲۳/۷)	<۰/۰۰۱

فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO برای افراد حساس به انسولین و مقاوم به انسولین در جدول ۲ آمده

است. نتایج نشان می‌دهد که ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با مقاومت به انسولین ارتباط ندارد.

جدول ۲: توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها در گروه‌بندی HOMA

ژنوتایپ	HOMA≥2.6	HOMA<2.6	P-value
GG	۹ (۱۳/۶)	۱۱ (۱۳/۳)	۰/۴۵۳
TT	۲۶ (۳۹/۴)	۲۵ (۳۰/۱)	
GT	۳۱ (۴۷)	۴۷ (۵۶/۶)	

در این مطالعه افراد شرکت‌کننده در دو گروه افراد دارای اضافه وزن و چاق $BMI \geq 25$ و افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال $BMI < 25$ قرار گرفتند و مقایسه فراوانی ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم

rs17817449 بررسی شد نتایج نشان داد فراوانی ژنوتایپ‌ها در افراد دارای اضافه وزن و چاق $BMI \geq 25$ و افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال $BMI < 25$ تفاوت معنی‌داری ندارد (جدول ۳).

جدول (۳): توزیع فراوانی ژنوتایپ ها در گروه بندی نمایه توده بدنی افراد

ژنوتایپ	BMI ≥ 25	BMI < 25	P-value
GG	۱۳ (۱۵/۹)	۷ (۱۰/۴)	۰/۶۰۸
TT	۲۸ (۳۴/۱)	۲۳ (۳۴/۳)	
GT	۴۱ (۵۰)	۳۷ (۵۵/۲)	

در هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی وجود ندارد و در بیماران حامل ژنوتایپ های مختلف پلی مورفیسم rs17817449 در متغیر نمایه توده بدنی تفاوت معنی دار وجود دارد و در سایر متغیرها اختلاف معنی دار مشاهده نشد.

در پژوهش حاضر سطح متغیرها در ژنوتایپ های GG,TT,GT در افراد سالم و بیماران مبتلا به NAFLD بررسی شد که نتایج در جدول ۴ آمده است، یافته ها نشان می دهد در افراد سالم حامل ژنوتایپ های مختلف پلی مورفیسم rs17817449 تفاوت معنی دار

جدول (۴): توزیع فراوانی افراد بیمار بررسی در هر ژنوتایپ RS17817449 در گروه بیمار و شاهد

متغیر کمی	GT	TT	GG	P-value
سن (سال)	شاهد ۳۴/۴±۸/۳	۳۲/۳±۶/۸	۳۶/۸±۱۰/۱	۰/۳۵۱
بیمار	۴۶/۳±۸/۸	۴۳/۶±۱۱	۴۴/۷±۷/۷	۰/۵۵۶
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	شاهد ۲۳/۹±۳/۸	۲۳/۹±۳/۸	۲۳/۷±۲/۲	۰/۹۱۱
بیمار	۲۹/۲±۴/۵	۲۷/۶±۴/۳	۳۱/۷±۵/۹	۰/۰۴۹
HDL	شاهد ۴۹/۳±۱۰/۱	۴۵/۷±۱۳/۳	۴۵/۷±۱۱/۷	۰/۳۸۹
بیمار	۳۵/۵±۱۵/۷	۳۳/۷±۱۰/۶	۳۵±۹/۵	۰/۸۶۳
LDL	شاهد ۹۶/۵±۲۴/۷	۸۶/۴±۲۹	۹۱/۴±۱۹/۱	۰/۳۱۲
بیمار	۸۳/۵±۳۲/۸	۹۵/۳±۳۰/۲	۱۰۲/۱±۱۹/۱	۰/۱۶۲
قند ناشتا	شاهد ۹۱±۷/۹	۹۴/۲±۷/۵	۹۲/۱±۷	۰/۲۹۶
(میلی گرم بر دسی لیتر)	بیمار ۸۹/۲±۱۶/۳	۹۲/۲±۱۱/۳	۹۰/۳±۱۲/۳	۰/۷۱۰
کلسترول	شاهد ۱۶۵/۲±۳۰/۵	۱۶۹/۴±۱۸/۴	۱۶۴/۶±۲۴/۶	۰/۸۱۹
(میلی گرم بر دسی لیتر)	بیمار ۱۶۷/۲±۴۰/۱	۱۶۷/۴±۳۶/۱	۱۶۰/۵±۴۲/۲	۰/۸۷۵
تری گلیسرید	شاهد ۸۹/۵ (۱۴۸/۲-۶۱/۲)	۸۲ (۹۶-۶۶)	۹۴ (۱۶۲/۵-۷۳/۵)	۰/۵۲۲
(میلی گرم بر دسی لیتر)	بیمار ۱۲۰ (۱۷۹-۱۰۰/۵)	۱۲۸ (۱۹۰/۷-۹۱)	۱۲۶/۵ (۱۸۱/۲-۱۰۳)	۰/۸۶۸
انسولین	شاهد ۸/۴ (۱۳/۷-۵/۴)	۹/۷ (۱۵/۲-۵/۹)	۹ (۱۵/۲-۵/۳)	۰/۹۳۸
(میلی یونیت بر لیتر)	بیمار ۱۲/۵ (۱۹/۱-۶)	۱۳/۶ (۲۶-۸/۸)	۱۳/۶ (۲۶/۵-۷/۷)	۰/۴۴۶
HOMA	شاهد ۲ (۲/۹-۱/۳)	۲/۳ (۳/۶-۱/۴)	۱/۹ (۳/۷-۱/۱)	۰/۸۷۰
بیمار	۲/۸ (۴/۲-۱/۴)	۳ (۶/۷-۱/۹)	۲/۸ (۵/۹-۲)	۰/۳۹۲

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر مقایسه سطح LDL، کلسترول و قند ناشتا در افراد سالم و بیمار تفاوت معنی داری را نشان نداد ($P > 0.05$). اما سطح نمایه توده بدنی (BMI)، تری گلیسرید و HOMA و آنزیم های کبدی AST و ALT در افراد سالم و بیمار تفاوت معنی داری داشت. تفاوت معنی دار در توزیع ژنوتایپ های پلی مورفیسم rs17817449 در دو گروه افراد دارای اضافه وزن و

چاق BMI ≥ 25 و افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال BMI < 25 مشاهده نشد ($P > 0.05$). همچنین نتایج نشان داد که ژنوتایپ های پلی مورفیسم rs17817449 با مقاومت به انسولین ارتباط ندارد ($P > 0.05$). در مطالعه Dyson JK و همکاران، مقایسه متغیرهای آنزیم های کبدی AST، ALT، نمایه توده بدنی، HDL، تری گلیسرید، انسولین و مقاومت به انسولین، در دو گروه بیمار کبد چرب و سالم تفاوت معنی دار نشان داد که این نتایج با نتایج

حاصل از پژوهش ما همسو می‌باشد (۱۲). مطالعات Li H, Wu Y در جمعیت چین و ژاپن مشابه پژوهش ما ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO با مقاومت به انسولین را اثبات نکرد (۱۳). Abdelmajed M و همکاران ارتباط انواع پلی‌مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن FTO از جمله پلی‌مورفیسم rs17817449 با خطر چاقی در میان کودکان و نوجوانان مصری بررسی کردند، نتایج نشان داد که پلی‌مورفیسم rs17817449 مشابه پژوهش ما با خطر چاقی کودکان مصری مرتبط نیست (۱۴). در مطالعه‌ای که توسط Bakhshab S و همکارانش در غرب عربستان انجام شد مشابه مطالعه ما در گروه سالم، ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs17817449 با BMI (کیلوگرم بر مترمربع) مشاهده نشد (۱۵). Barseem NF و همکاران در مطالعه ای بر روی ۱۲۰ کودک چاق و ۱۲۰ شاهد در مصر پی بردند، بر خلاف یافته‌های ما پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO با BMI، گلوکز ناشتا و مقاومت به انسولین ارتباط دارد، علت تفاوت در نتایج می‌تواند افراد مورد بررسی باشد چون این پژوهش بر روی کودکان انجام گرفت در حالی که جمعیت مورد مطالعه ما بزرگسالان بودند. Barseem NF و همکاران بین پلی‌مورفیسم rs17817449 و BMI و مقاومت به انسولین ارتباط معنی‌دار گزارش کردند، در حالی که در پژوهش ما ارتباطی بین پلی‌مورفیسم rs17817449 با مقاومت به انسولین یافت نشد، اما در پژوهش ما ارتباط این پلی‌مورفیسم با BMI در افراد بیمار مشاهده شد (۱۶). پژوهشی توسط Prakash J و همکاران انجام شد که در این مطالعه مورد-شاهدی ۶۴۲ نفر شامل ۳۰۹ فرد چاق و ۳۳۳ فرد غیر چاق وارد شدند. این مطالعه ارتباط ژنتیکی پلی‌مورفیسم rs17817449 با چاقی در جمعیت شمال هند بررسی کرد و به این نتیجه رسیدند که پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO به شدت با چندین معیار چاقی مرتبط بوده و همچنین بر خلاف مطالعه ما با انسولین پلاسما، مقاومت به انسولین، درصد چربی بدن و توده چربی مرتبط است این تفاوت در نتایج می‌تواند به دلیل تعداد بیشتر شرکت کنندگان در این مطالعه باشد (۱۷). تحقیقی بر روی ۹۰۸ فرد از ۲۲۳ خانواده فرانسوی-کانادایی از شهر کبک انجام شد، این محققان گزارش کردند rs17817449 با سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و چاقی مرتبط است در حالی که در پژوهش ما بین چاقی و پلی‌مورفیسم rs17817449 ارتباطی یافت نشد (۱۸). پژوهشگران در مطالعه متاآنالیز که بر روی نتایج ۳۶ پژوهش انجام داده‌اند (۱۹۸۵۰۲) به بررسی اثرهای FTO بر روی ۲۴ ویژگی کاردیومتابولیکی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با افزایش احتمال ابتلا به دیابت نوع ۲، نارسایی قلب، بیماری‌های عروق کرونر قلب، سکته مغزی ایسکمیک، فشارخون بالا، دیس لیپیدی و سندرم متابولیک ارتباط دارد (۱۹).

در مطالعه‌ای دیگر، پس از بررسی اپیدمیولوژیک در بیماران NAFLD، شاخص‌های مرتبط چاقی، دیابت و چربی خون در بیماران NAFLD در مقایسه با گروه کنترل به‌طور قابل توجهی تغییر کرد که نتایج این پژوهش در برخی متغیرها و شاخص‌ها با مطالعه ما همسو می‌باشد (۲۰). Do R و همکارانش در مطالعه بر افراد چاق گزارش کردند rs17817449 با سندرم متابولیک، دیابت نوع ۲ و چاقی ارتباط دارد، در این مطالعه ۱۴۵ نفر تعیین ژنوتیپ شدند و ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری‌های ذکر شده تأیید شد، در حالی که در پژوهش ما فراوانی ژنوتیپ های پلی‌مورفیسم rs17817449 بین افراد دارای اضافه وزن و چاق و گروه نرمال تفاوت معنی‌دار نداشت اما در افراد بیمار بین BMI و پلی‌مورفیسم rs17817449 ارتباط معنی‌دار مشاهده شد (۱۸). مطالعه‌ای توسط Ahmad T, Lee IM صورت گرفت و ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 و BMI در زنان بررسی شد، آنان گزارش کردند این پلی‌مورفیسم با افزایش دریافت چربی و پروتئین از طریق رژیم غذایی، افزایش اشتها و کاهش احساس سیری، عادات‌های بد غذایی و عدم کنترل میزان غذای دریافتی و افزایش BMI ارتباط دارد که ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 و BMI با نتایج ما در افراد بیمار سازگار است (۲۱). Song DK گزارش کردند پلی‌مورفیسم rs17817449 از طریق افزایش BMI باعث تخمدان پلی کیستیک و هیپراندرئونی در زنان جوان کره‌ای می‌شود و با BMI ارتباط دارد (۲۲). از محدودیت‌های این مطالعه، حجم کم نمونه و همسان نبودن‌های نمونه‌های مورد بررسی از نظر سن و جنس و شاخص توده بدنی بود. بررسی در قومیت‌های مختلف و در حجم‌های بزرگ‌تر، برای شناسایی مکانیسم آن و توسعه استراتژی‌های درمانی موردنیاز است. پیشنهاد می‌شود بررسی سایر پلی‌مورفیسم های ژن FTO در بیماران مبتلا به کبد چرب و در افراد با درجات مختلف کبد چرب و در حجم بزرگ‌تر انجام شود.

مطالعه حاضر نشان داد سطح نمایه توده بدنی (BMI، تری گلیسیرید و HOMA بین افراد سالم و بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی تفاوت معنی‌دار دارند. ژنوتایپ های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با مقاومت به انسولین ارتباط ندارد. فراوانی ژنوتیپ ها در افراد دارای اضافه وزن و چاق $BMI \geq 25$ و افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال $BMI < 25$ تفاوت معنی‌داری ندارد. ژنوتیپ های پلی‌مورفیسم rs17817449 با نمایه توده بدنی افراد بیمار ارتباط معنی‌دار دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی را از سرکار خانم خانپور ریاست آزمایشگاه زیست‌شناسی دانشگاه اسلامشهر اعلام می‌نمایم.

References:

- Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:186-90.
- Kumar R, Priyadarshi RN, Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):76-86.
- Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J gastroenterol* 2014; 20(23):7392-402.
- Hashemi M, Hanafi bijd H, Eskandari nasab E, Hashemzahi NA, Shafieipour S, Narouie B, Bahari A, et al. Association of adiponectin rs 1501299 and rs266729 Gene Polymorphisms With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon* 2013;13(5):e9527.
- Chen X, Gao Y, Yang X, Zhang H, Mo Z, Tan A. Relationship of FTO gene variations with NAFLD risk in Chinese men. *Open Life Sci* 2020;15:860-7.
- Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112(1):91-100.
- Pandey AK, Jaliha U, Pramila MN, Gowda V MN, Vinay MD, Prabhu VMD. Estimation of adiponectin levels in diabetic, non-diabetic fatty liver diseases and healthy controls International. *Int J Res Med Sci* 2015;3(1):140-6.
- Zhang CX, Guo LK, Qin YM, Li GY. Interaction of Polymorphisms of Resistin Gene Promoter-420C/G, Glutathione Peroxidase -1 Gene Pro198Leu and Cigarette Smoking in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Chin Med J* 2015;128(18):2467-73.
- Namakin K, Hosseini M, Zardast M, Mohammadifard M. Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and its Clinical Characteristics in Over weight and Obese Children in the South East of Iran. *Hepat Mon* 2018;18(12):e83525.
- Sohouli M, Lari A. The Association between Polyphenols Intake and Odds of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among Adult Population. *Int J Nutr Sci* 2020;5(3):122-9.
- 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* 2008;16:2187-9.
- Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol* 2014;5(4):277-86.
- Li H, Wu Y, Loos RJ, Hu FB, Liu Y, Wang J, Yu Z, Lin X. 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.
- Abdelmajed SS, Youssef M, Zaki ME, Hassan NA, Ismail S. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. *Genes & Dis* 2017;4(3):170-5.
- Bakhashab S, Batarfi AA, Filimban N, Bajouh OS, Dallel A, Alqahtani MH. Polycystic ovary syndrome is linked with the fat mass obesity (FTO) gene variants rs17817449 and rs1421085 in western Saudi Arabia. *Bioinformation* 2021;30;17(11):904-10.
- Barseem NF, El Ella SSA, Tawfik MA, El-Nehrawy RR. The Potential Implication of FTO rs17817449 Gene Polymorphism on BMI Mediated Risk for Type2 Diabetes Among Obese Egyptian Children and Adolescents. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019;19(5):697-704.
- Prakash J, Srivastava N, Awasthi S, Agarwal CG, Natu SM, Rajpal N, et al. Association of FTO rs17817449 SNP with obesity and associated physiological parameters in a north Indian population. *Ann Hum Biol* 2011;38(6):760-3.

18. Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes* 2008;57(4):1147–50.
19. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M, et al. The Role of Adiposity in Cardiometabolic Traits: A Mendelian Randomization Analysis. *PLoS Med* 2013;10(6): e1001474.
20. Guo J, Ren W, Li X, Xi G, Li Y, Gao L. Altering of FTO in the serum and livers of NAFLD patients: a correlation analysis. *Int J Clin Exp* 2018; 6046-53.
21. Ahmad T, Lee IM, Paré G, Chasman DI, Rose L, Ridker PM, Mora S. Lifestyle Interaction with Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Genotype and Risk of Obesity in Apparently Healthy U.S. Women. *Diabetes Care* 2011;34:675–80.
22. Song DK, Lee H, Oh JY, Hong YS, Sung YA. FTO Gene Variants Are Associated with PCOS Susceptibility and Hyperandrogenemia in Young Korean Women. *Diabetes Metab J* 2014;38(4):302-10.

ASSOCIATION BETWEEN FAT MASS AND OBESITY ASSOCIATED (FTO) RS17817449 GENE POLYMORPHISM WITH INSULIN RESISTANCE AND OBESITY IN THE PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Mahbobeh Moayeri¹, Masoumeh Nezhadali², Mahnaz Mohamadi³

Received: 22 December, 2022; Accepted: 29 April, 2023

Abstract

Background & Aims: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the most common liver disease that affects a quarter of global population. NAFLD is associated with metabolic disorders such as type 2 diabetes, high blood pressure, obesity, and cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the association of FTO (fat mass and obesity associated) rs17817449 gene polymorphism with insulin resistance and obesity in the people with NAFLD.

Materials & Methods: This case-control study was conducted on 80 patients with non-alcoholic fatty liver disease and 80 participants as controls. Insulin concentration was measured by ELISA kit and the other variables were determined by standard methods. Genotyping was done by Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method. Data were analyzed using SPSS version 20 software at significance level below 0.05.

Results: The results showed that all the variables except LDL, fasting plasma glucose (FPG) and cholesterol had significant association between control and NAFLD group ($P < 0.05$). However, no associations were found between rs17817449 polymorphism with Body Mass Index and HOMA, and genotype frequencies of rs17817449 was not significantly different between obese and normal subjects, as well as between insulin-resistant and insulin-sensitive groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with Body Mass Index and insulin resistance. The FTO rs17817449 polymorphism is not associated with obesity and insulin resistance.

Keywords: Fat Mass and Obesity Associated Gene, Insulin Resistance, Non-Alcoholic Fatty Liver, Obesity, Rs17817449 polymorphism

Address: Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

Tel: +989123875493

Email: ma_nejadali@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 33(12): 875 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2023 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

² Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran (Corresponding Author)

³ Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran