

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

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 غیر الکلی (NAFLD) شایع‌ترین بیماری کبدی است که یک چهارم جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. NAFLD با اختلالات متابولیک مانند دیابت نوع 2، فشارخون بالا، چاقی و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO با مقاومت به انسولین و چاقی در افراد مبتلا به NAFLD است.

مواد و روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی 80 بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و 80 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 نرم افزار SPSS نسخه 20 در سطح معنی‌داری کمتر از 0/05 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 بدن و HOMA یافت نشد و فراوانی ژنوتیپ 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 غیر الکلی با شاخص توده بدن و مقاومت به انسولین ارتباط دارد. پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط ندارد.

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

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و سوم، شماره دوازدهم، ص 875-868، اسفند

1401

^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

آدرس مکاتبه: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلام، ی، اسلامشهر، ایران، تلفن: 09123875493

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 (1) که با مقاومت به انسولین و استعداد ژنتیک ارتباط دارد. بیماری کبد چرب غیرالکلی نه‌تنها منجر به سیروز و سرطان هپاتوسلولار می‌شود بلکه بر پایشرفت سایر بیماری‌های مزمن کبدی مؤثر بوده و در پاتوژنز دیابت نوع 2 و تصلب شرایین نقش دارد (2). شیوع کبد چرب در جمعیت عموم کشورهای غربی حدود 20 درصد تا 30 درصد است (3) و در سن بالا شایع‌تر است (4). بر اساس گزارشات 20 سال اخیر بیماری کبد چرب غیرالکلی علت اصلی مرگومیر مربوط به کبد بوده که به علت چاقی، تغذیه 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 (5). مطالعات نشان می‌دهد، حدود 75 درصد افراد چاق دچار استئاتوز کبد می‌شوند. بنابراین ریسک ابتلا به کبد چرب در افراد چاق بسیار بالاست (6). بیماران NAFLD بیشتر در معرض بیماری‌های قلبی و عروقی قرار دارند، به‌رحال این بیماری خطر مرگ را بالا می‌برد (6). پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی تا حد زیادی ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد چاقی (5) مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و التهاب، نقش مهمی در توسعه و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی

دارد (7). با توجه به شیوع چاقی در کشورهای شرقی به علت افزایش بی‌تحریکی و روی آوردن به رژیم‌های غذایی پرکالری به سبک جوامع غربی، امروزه در کشورمان شاهد افزایش عوارض سوناش از چاقی مانند افزایش میزان چربی خون، عوارض قلبی و عروقی، پرفشاری خون و بالاخره بیماری‌های کبد هستیم (8).

مطالعات نشان داده است در دهه‌های اخیر به علت تغذیه سبک زندگی، بیماری‌های غیر واگیر مانند NAFLD یکی از مهم‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی است (9). مقاومت به انسولین، دیابت، توده چربی احشایی، دیس‌لیپیدمی، چاقی و سندرم متابولیک از عوامل مهم خطر در ایجاد NAFLD هستند (10). چندی فاکتور خطر برای NAFLD قبلاً شناسایی شده است، اما کشف مارکرهای 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 (5). FTO یکی از ژن‌ها طول بیش از 4000Kbp و 9 اگزون است که در انسان بر روی کروموزوم 16، q12.2 قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که چندی پلی‌مورفیسم این ژن با چاقی یا فنوتیپ‌های چاقی نظیر BMI بالا مرتبط است (11). در این مطالعه ارتباط پلی‌مورفیسم rs17817449 ژن FTO با مقاومت به

انسولین و چاقی در افراد مبتلا به NAFLD بررسی شد.

مواد و روش کار

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر، جمعیت مورد بررسی 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 سونوگراف ی، 80 نفر به عنوان بیمار و 80 نفر به عنوان سالم انتخاب شدند. بر اساس مقالات و با استفاده از فرمول حجم نمونه، خطای آلفا 0/05، توان 80 درصد و خطای بتا 0/2، تعداد افراد برای هر گروه تعیین شد. بعد رضایت آگاهانه پرسشنامه‌ای در مورد اطلاعات شخص، 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 0/1 کیلوگرم اندازه‌گیری شد. قد افراد با استفاده از قدسنج دیواری سکا، بدون کفش و با دقت 0/5 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 مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی با تائید 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 12-14 ساعت ناشتایی به آزمایشگاه

مراجعه کرده و از آنها 10 میلی‌لیتر نمونه خون وریدی گرفته شد. سپس 5 میلی‌لیتر از نمونه مذکور در لوله حاوی ضد انعقاد (حاوی 3 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 ریبونوکلیئیک (DNA) با استفاده از روش نمکزدایی استخراج شد. غلظت گلوکز به روش گلوکز اکسیداز تعیین شد. میزان کلسترول تام به روش رنگ سنجی آنزیماتیکی توسط هیپروکسیداز و سطح تری‌گلیسیرید (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، $LDL-C = CHOL - HDL - TG/5$ (در این مطالعه غلظت انسولین به روش الایزا (Enzymatic-linked Immunosorbent Assay) ELISA و با استفاده از کیت ELISA 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 193 جفت بازی ژن FTO در دمای 95 درجه به مدت 5 دقیقه در طی چرخه اول انجام شد که در طی آن دو رشته مکمل از هم جدا شدند. سپس طی چرخه دوم که 35 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 58 درجه سانتی‌گراد اتصال پرایمر به DNA طی

شناسایی IR.IAU.PIAU.REC.1401.002 ثبت گردید. تجزیه و تحلیل داده‌های آماری و بررسی فرضیات تحقیق با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 20 انجام شد، عوامل کمی با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرنوف از نظر وضعیتی نرمال بودن مورد بررسی قرار گرفت. در صورت عدم برقرار بودن شرط نرمال بودن، برای مقایسه میان دو گروه مورد و شاهد از آزمون منویتنی استفاده شد و در غیاب 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 غیریالکلی به استثنای متغیرهای LDL، کلسترول و قند ناشتا در سایر متغیرها تفاوت معنی‌دار است (جدول 1).

30 ثانیه انجام شد. مرحله سوم تکثیر توسط DNA پلی‌مرز است که در دمای 72 درجه سانتی‌گراد و در مدت 30 ثانیه انجام شد. مرحله بسط نهایی در دمای 72 درجه و به مدت 10 دقیقه انجام شد. سپس برای تائید تکثیر محصول PCR روی ژل آگارز 1 درصد برده شد و در نهایت از تکنیک RFLP (Restriction fragment length polymorphism) جهت تشخیص پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO استفاده شد به منظور انجام هضم آنزیمی، از آنزیم Cail(AlwNI) ساخت شرکت فرمنتاز استفاده شد هضم آنزیمی در دمای 37 درجه سانتی‌گراد و به مدت 16 ساعت انجام شد. در نهایت محصول بر روی ژل 2 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 آزاد واحد پرند اخذ گردید و با کد

جدول (1): توزیع فراوانی مورد بررسی به تفکیک وجود یا عدم وجود بی‌ماری کبد چرب

P-value	سالم (n=80)	کبد چرب (n=80)	متغیر کمی
<0/001	34/1±8/2	44/3±9/6	سن (سال)
<0/001	24±3/4	28/7±4/6	نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)
<0/001	47/9±11/2	35/1±12/6	HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
0/828	93/2±25/4	94/1±30/8	LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
0/476	166/2±26/9	170/3±43/2	کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
<0/001	89 (121-64)	128 (185-103)	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)
0/989	92±7/7	92±13/8	قند ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)

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

0/003	9/2 (5/4-14/3)	(21/5-7/2) 12/7	انسولین (میلی یونیت بر لیتر)
0/003	(3/3-1/2) 2/2	(4/8-1/6) 2/8	HOMA
<0/001	(19-14) 16	(31/5-21) 25	SGOT
<0/001	(23/7-13) 16	(44/5-20) 32/5	SGPT

که ژنوتایپ های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با مقاومت به انسولین ارتباط ندارد.

فراوانی ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO برای افراد حساس به انسولین و مقاوم به انسولین در جدول 2 آمده است. نتایج نشان می‌دهد

جدول 2: توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها در گروه‌بندی HOMA

P-value	HOMA<2.6	HOMA≥2.6	ژنوتایپ
0/453	11 (13/3)	9 (13/6)	GG
	25 (30/1)	26 (39/4)	TT
	47 (56/6)	31 (47)	GT

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 3).

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

جدول (3): توزیع فراوانی ژنوتایپ‌ها در گروه‌بندی نمایه توده بدنی افراد

P-value	BMI<25	BMI≥25	ژنوتایپ
0/608	7 (10/4)	13 (15/9)	GG
	23 (34/3)	28 (34/1)	TT
	37 (55/2)	41 (50)	GT

از متغیرهای مورد بررسی وجود ندارد و در بیماران حامل ژنوتایپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs17817449 در متغیر نمایه توده بدنی تفاوت معنی‌داری وجود دارد و در سایر متغیرها اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در پژوهش حاضر سطح متغیرها در ژنوتایپ‌های GG,TT,GT در افراد سالم و بیماران مبتلا به NAFLD بررسی شد که نتایج در جدول 4 آمده است، یافته‌ها نشان می‌دهد در افراد سالم حامل ژنوتایپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs17817449 تفاوت معنی‌داری در هیچ‌یک

جدول (4): توزیع فراوانی افراد بیمار بررسی در هر ژنوتیپ RS17817449 در

گروه بیمار و شاهد							
P-value	GG	TT	GT	متغیر کمی			
0/351	36/8±10/1	32/3±6/8	34/4±8/3	شاهد	سن (سال)		
0/556	44/7±7/7	43/6±11	46/3±8/8	بیمار			
0/911	23/7±2/2	23/9±3/8	23/9±3/8	شاهد	نمایه توده		
0/049	31/7±5/9	27/6±4/3	29/2±4/5	بیمار	بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)		
0/389	45/7±11/7	45/7±13/3	49/3±10/1	شاهد	HDL		
0/863	35±9/5	33/7±10/6	35/5±15/7	بیمار			
0/312	91/4±19/1	86/4±29	96/5±24/7	شاهد	LDL		
0/162	102/1±19/1	95/3±30/2	83/5±32/8	بیمار			
0/296	92/1±7	94/2±7/5	91±7/9	شاهد	قندناشتا		
0/710	90/3±12/3	92/2±11/3	89/2±16/3	بیمار	(میلیگرم بر دسی لیتر)		
0/819	164/6±24/6	169/4±18/4	165/2±30/5	شاهد	کلسترول		
0/875	160/5±42/2	167/4±36/1	167/2±40/1	بیمار	(میلیگرم دسی لیتر)		
0/522	-73/5)	94	(96-66) 82	-61/2)	89/5	شاهد	تری گلیسیرید
	(162/5				(148/2	بیمار	(میلیگرم دسی لیتر)
0/868	-103)	126/5	-91)	128	(179-100/5) 120	شاهد	انسولین
	(181/2		(190/7			بیمار	(میلی بر لیتر)
0/938	(15/2-5/3) 9	(15/2-5/9) 9/7	(13/7-5/4) 8/4	شاهد			
0/446	-7/7)	13/6	(26-8/8) 13/6	(19/1-6) 12/5	بیمار	یونیت	
	(26/5					بیمار	
0/870	(3/7-1/1) 1/9	(3/6-1/4) 2/3	(2/9-1/3) 2	شاهد			HOMA
0/392	(5/9-2) 2/8	(6/7-1/9) 3	(4/2-1/4) 2/8	بیمار			

بحث و نتیجه گیری

در دو گروه افراد دارای اضافه وزن و چاق $BMI \geq 25$ 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 آنزیمهای کبدی AST، ALT، نمایه توده بدنی، HDL، تری گلیسیرید، انسولین و

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 گلیسیرید و HOMA و آنزیمهای کبدی AST و ALT در افراد سالم و بیمار تفاوت معنی داری داشت. تفاوت معنی دار در توزیع ژنوتایپ های پلی مورفیسم rs17817449 در

مقاومت به انسولین، در دو گروه بیماران کبد چرب و سالم تفاوت معنی‌دار نشان داد که این نتایج با نتایج حاصل از پژوهش ما همسو می‌باشد (12). 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 (13). Abdelmajed M و همکاران ارتباط انواع پلی‌مورفیسم های تک نوکلئوتیدی ژن FTO از جمله پلی‌مورفیسم rs17817449 را 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 (14). 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 (15). Barseem NF و همکاران در مطالعه‌ای بر روی 120 کودک چاق و 120 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 ب این 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 (16).

پژوهشی توسط Prakash J و همکاران انجام شد که در این مطالعه مورد-شاهدی 642 نفر شامل 309 فرد چاق و 333 فرد غیر چاق وارد شدند. این مطالعه ارتباط ژنتیکی پلی‌مورفیسم rs17817449 را 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 (17). تحقیقی بر روی 908 فرد از 223 خانواده فرانسوی-کانادایی از شهر کبک انجام شد، این محققان گزارش کردند rs17817449 با سندرم متابولیک، دیابت نوع 2 و چاقی مرتبط است در حالی که در پژوهش ما ب این چاقی و پلی‌مورفیسم rs17817449 ارتباطی یافت نشد (18). پژوهشگران در مطالعه متآنالیزی که بر روی نتایج 36 پژوهش انجام داده‌اند (198502 فرد) به بررسی اثرهای FTO بر روی 24 ویژگی کاردیومتابولیک پرداختند و به این نتیجه رسیدند که پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با افزایش احتمال ابتلا به دیابت نوع 2، نارسایی قلب، بیماری‌های عروق کرونر قلب، سکته مغزی ایسکمیک، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی و سندروم متابولیک ارتباط دارد (19). در مطالعه‌ای دیگر، پس از بررسی اپیدمیولوژیکی 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

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 بررسی‌های پلی‌مورفیسم‌های 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)، تری‌گلیسیرید و HOMA بین افراد سالم و بیماران مبتلا به کبد چرب غیریالکلی تفاوت معنی‌دار دارند. ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 در ژن FTO با مقاومت به انسولین ارتباط ندارد. فراوانی ژنوتایپ‌ها در افراد دارای اضافه وزن و چاق $BMI \geq 25$ و افراد دارای شاخص توده بدنی نرمال $BMI < 25$ تفاوت معنی‌داری ندارد. ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 با نمایه توده بدنی افراد بیمار ارتباط معنی‌دار ندارد.

تشکر و قدردانی

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

مطالعه ما همسو می‌باشد (20) Do R. و همکارانش در مطالعه بر افراد چاق گزارش کردند rs17817449 با سندرم متابولیک، دیابت نوع 2 و چاقی ارتباط دارد، در این مطالعه 145 نفر تعیین ژنوتایپ شدند و ارتباط این پلی‌مورفیسم با بیماری‌های ذکر شده تأیید شد، در حالی که در پژوهش ما فراوانی ژنوتایپ‌های پلی‌مورفیسم rs17817449 بین افراد دارای اضافه وزن و چاق و گروه نرمال تفاوت معنی‌دار نداشت اما در افراد بیمار BMI و پلی‌مورفیسم rs17817449 ارتباط معنی‌دار مشاهده شد (18). 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 درگیری چربی و پروتئین از طریق کاهش 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 (21). Song DK گزارش کردند پلی‌مورفیسم rs17817449 از طریق افزایش BMI باعث تخمدان پلی‌کیستیک و هیپراندروژنمی در زنان جوان کره‌ای می‌شود و با BMI ارتباط دارد (22). از محدودیت‌های این مطالعه، حجم کم

References:

1. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:186-90.
2. 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.
3. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J gastroenterol* 2014; 20(23):7392-402.
4. Hashemi M, Hanafi bijd H, Eskandari nasab E, Hashemzahi NA, Shafieipour S, Narouie B, Bahari A, et al. Association of adiponectin rs1501299and rs266729 Gene Polymorphisms With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon* 2013;13(5):e9527.

5. 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.
6. 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.
7. Pandey AK, Jalihal 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.
8. 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.
9. 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 SouthEast of Iran. *Hepat Mon* 2018;18(12):e83525.
10. Sohoul 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.
11. 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.
12. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol* 2014;5(4):277-86.
13. 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.
14. 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.
15. Bakhshab S, Batarfi AA, Filimban N, Bajouh OS, Dallol 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.
16. 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.
17. 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