مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۶۵۹-۶۵۱

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی رایج ژن مرتبط با توده چربی و چاقی (Fat mass and obesity associated gene) و ارتباط آن‌ها با چاقی و عوامل مرتبط با شیوه زندگی: مرور سیستماتیک

آرزو رضازاده[1]

۱- نویسنده‌ی مسئول: کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران پست الکترونیکی: arezoo. rezazaeh@gmail.com

چکیده

مطالعات انجام شده درکل ژنوم انسانی نشان داده اند که ژن FTO (Fat mass and Obesity associated) بیشترین ارتباط را با چاقی دارد. ژن FTO بسیار پلی مورف (چندشکلی) است و چندین پلی مورفیسم این ژن با چاقی مرتبط است. هدف مطالعه حاضر، مروری سیستماتیک بر پلی مورفیسم ژن مرتبط با چاقی و نقش تغذیه و شیوه زندگی در بروز آن است.

مقالات استفاده شده دراین مطالعه،از طریق جستجو در بانک های اطلاعاتی Medline، EMBASE، CINAHL، ProQuest، pubmed و Scopus و پایان‌نامه‌ها و و مجلات گردآوری شد. از کلید واژهای Gene Polymorphism، obesity، FTO، Fat mass and Obesity associated، diet,energy intake، physical activity و lifestyle برای جستجو استفاده شد. مطالعات به زبان‌های انگلیسی و فارسی و مطالعات انسانی محدود شد. کلیه مقالات منتشر شده دارای معیارهای ورود،در فاصله سالهای ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۲ در وارد مطالعه شدند.

۲۸ مقاله در جستجوی سیستماتیک پایگاه‌های داده، به دست آمد که از بین آنها ۱۸ مقاله بعد از حذف خلاصه مقالات و مقالات تکراری که مرتبط با معیارهای مورد نظر ما بود انتخاب شد. درمجموع مقالات ۵ SNP (rs9939609، rs1421085، rs17817449، rs8050136، rs3751812) را بررسی کرده بودند. رابطه بین انرژی مصرفی و انرژی دریافتی با واریانت‌های ژن FTO متناقض بود. در اکثر مطالعات چربی دریافتی بالای رژیم ارتباط معنی‌داری با فراوانی آلل های پرخطر و چاقی داشت. رابطه آلل مینور واریانت ژنی با اضافه وزن و چاقی فقط در افراد دارای فعالیت بدنی با شدت کم معنی‌دار بود.

رابطه آلل پرخطر با اضافه وزن و چاقی به‌شدت تحت تأثیر شیوه زندگی (انرژی دریافتی، فعالیت بدنی و نوع الگوی تغذیه‌ای) قرار دارد. بنابراین تعدیل الگوی شیوه زندگی می تواند نقش پیش‌گیرنده در افراد مستعد داشته باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، ژن FTO ، مرورسیستماتیک

مقدمه

اضافه وزن و چاقی به عنوان یک عامل خطر و زمینه ساز مهم برای بسیاری از بیمارهای مزمن، از جمله دیابت نوع دو و بیماریهای قلبی- عروقی محسوب می‌شود (۱). در اکثر کشورهای جهان (۶-۲)، ازجمله ایران (۷) شیوع رو به افزایش اضافه وزن و چاقی به عنوان یک مشکل سلامت عمومی مطرح است. بروز و توسعه چاقی به عنوان یک مشکل چند علتی تحت تأثیر مجموعه عوامل مختلف، به ویژه عوامل اجتماعی، رفتاری، فرهنگی، اقتصادی- اجتماعی، فیزیولوژیکی، متابولیکی و ژنتیکی قرار دارد (۸). علی‌رغم این‌که تخمین زده می‌شود که سهم وراثت در بروز چاقی ۸۰٪- ۶۵٪ است (۱۰، ۹)، نشان داده شده است که عوامل تغذیه‌ای و عوامل محیطی نظیر فعالیت بدنی می‌توانند حساسیت ژنتیکی افراد را در بروز فنوتیپ چاقی تحت تأثیر قرار دهند (۱۸-۱۱). بنابراین، بررسی تداخل بین عوامل محیطی و ژن‌های دخیل در چاقی در طراحی برنامه‌های پیش‌گیری بسیار حائز اهمیت می‌باشد. مطالعات مختلف انجام شده در کل ژنوم انسانی نشان داده‌اند که ژن FTO (Fat mass and Obesity associated gene) بیش‌ترین

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

ارتباط را با چاقی دارد (۲۱-۱۹). ژن FTO بسیار پلی مورف (چندشکلی) است و مطالعات مورد- شاهدی نشان داده‌اند که چندین پلی مورفیسم این ژن با چاقی یا فنوتیپ‌های چاقی نظیر BMI بالا مرتبط است (۲۷-۲۲). در بین این شکال مختلف ژن FTO ، پلی مورفیسم نواحی (T/A) rs9939609،(T/C) rs1421085،(A/C) rs8050136 و (C/T) rs17817449 بیش از بقیه مطالعه شده‌اند و نیز دارای بیش‌ترین ارتباط با فنوتیپ چاقی هستند (۳۴-۳۲، ۲۷، ۲۳، ۱۲). بنابراین، هدف مطالعه حاضر مروری سیستماتیک بر پلی مورفیسم ژن مرتبط با چاقی و نقش تغذیه و شیوه زندگی در بروز آن است.

یافته‌ها

۲۸ مقاله در جستجوی سیستماتیک پایگاه‌های داده، به دست آمد که از بین آن‌ها ۱۸ مقاله بعد از حذف خلاصه مقالات و مقالات تکراری که مرتبط با معیارهای مورد نظر ما بود انتخاب شد. ۸ مطالعه به صورت مورد- شاهدی، ۴ مطالعه به صورت کوهورت ، ۳ مطالعه به صورت مقطعی، ۳ مطالعه به صورت طولی و life course analysis بود. ۱۸ مقاله به دست آمده به دو حیطه رابطه ژن چاقی با بروز چاقی (۹ مقاله) و رابطه عوامل تغذیه، انرژی دریافتی، شیوه زندگی با بروز ژن چاقی (۹ مقاله) تقسیم شدند. در مجموع، مقالات ۵ SNP (rs9939609، rs1421085، rs17817449، rs8050136، rs3751812) را به طور عمده بررسی کرده بودند. اما بیش‌ترین تعداد مطالعات روی SNP rs9939609 بود.

اطلاعات برگرفته از مقالات مرور شده در بخش‌های زیر خلاصه شده است:

رابطه پلی مورفیسم‌های ژن FTO و اضافه وزن و چاقی: Frayling و همکاران در سال۲۰۰۷ (۱۹)، رابطه واریانت رایج ژن FTO ژنوتیپ (rs9939609) با BMI را با تکرار در ۱۳ کوهورت دارای ۳۸۷۵۹ نفر شرکت کننده کودک و بزرگسال مورد بررسی قرار دادند. ۱۶٪ بزرگسالان که برای آلل خطر (risk allele) هموزیگوت بودند حدود ۳کیلوگرم افزایش وزن بیش‌تری داشتند و ۱/۶۷برابر شانس بیشتری برای ابتلا به چاقی نسبت به افرادی داشتند که آلل خطر را به ارث نبرده بودند. این نتایج از سن ۷ سال به بالا مشاهده شد و منعکس‌کننده افزایش قابل توجه در بافت چربی است. هم‌چنین Dina و همکاران در سال ۲۰۰۷ (۳۵)، واریانت‌های ژن (rs1421085,rs17817449) FTO، مرتبط با چاقی را در کودکان و چاقی مفرط در بزرگسالان در چندین مطالعه متفاوت مورد بررسی قرار دادند و در مطالعه چاقی بزرگسالان سوئیس، مطالعه چاقی کودکان و بزرگسالان فرانسوی و آالمانی فراوانی آلل مینور به طور معنی‌داری در افراد چاق بیشتر از افراد نرمال بود. در مطالعه‌ای دیگر، Price و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۳۶)، SNPهای ژن FTO مرتبط با چاقی مفرط در مطالعه مورد- شاهدی و نیز جفت‌های خواهر بسیار ناهمسان بررسی کردند. در این مطالعه، سه SNP rs1421085 rs9939609و rs17817449 ژن FTO را در ۵۸۳ زن دارای چاقی مفرط (BMI > 35 kg/m^2) و ۵۴۴ زن با وزن نرمال بررسی کردند. ارتباطات معنی‌دار قوی بین چاقی و آلل‌های هر سهSNP مشاهده شد؛ اما، قوی‌ترین ارتباط با rs1421085 دیده شد. یک زیر مجموعه ۹۹ نفری از گروه مورد، جفت‌های خواهری بسیار ناهمسان با BMI < 25 kg/m^2 داشتند. جفت‌های ناهمسان از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ به صورت موازی با کل نمونه مورد و شاهد متفاوت بودند. قوی‌ترین رابطه با rs17817449 دیده شد. Grant و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۳۷)، رابطهSNP های ژن FTO (rs8050136, rs3751812) را با چاقی در کودکان سفید پوست و آفریقایی- آمریکایی مورد بررسی قرار دادند. ۴۱۸ کودک چاق سفید پوست (BMI>95th percentile)، 2270 کودک شاهد سفیدپوست (BMI>95th percentile) ، 578 کودک چاق و ۱۴۲۴ کودک شاهد آفریقایی- آمریکایی بررسی کردند. با توجه به این‌که در مطالعه قبلی رابطه SNP rs9939609با چاقی روی این دو قومیت به اثبات رسیده بود، این بار ازrs8050136 و rs3751812به عنوان بهترین جانشینهای rs9939609 استفاده شد (در هر دو r2=1) فراوانی آلل مینور(minor allele frequencies :MAF) هر دو SNP در هر دو نژاد به میزان معنی‌داری در گروه چاق بیشتر از گروه شاهد بود. از طرف دیگر، Jacobsson و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۳۸)، تفاوت‌های جنسیتی در ارتباط واریانت ژن (rs9939609) FTO با چاقی شدید را در کودکان مورد بررسی قرار دادند. ۴۵۰ کودک شناخته شده با چاقی شدید (گروه مورد) و ۵۱۲ کودک با وزن نرمال (گروه شاهد). ارتباط واریانت ژنFTO با BMI و چاقی فقط در دختران معنی‌دار بود. تفاوت‌های جنسیتی هم‌چنین در ارتباط واریانت ژنFTO با بیماری‌های مرتبط با چاقی نظیر حساسیت انسولین و گلوکوز پلاسما نیز دیده شد. این مطالعه پیشنهاد کرد که FTO ممکن است نقش مهمی در

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

توسعه چاقی شدید وابسته به جنس و مقاومت انسولین در کودکان داشته باشد.

Attaoua و همکاران نیز در سال ۲۰۰۹ (۳۹)، رابطه SNP rs1421085ژنFTO را با چاقی مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه مورد- شاهدی در فرانسه انجام شد و ۱۲۸ زن با BMI نرمال به عنوان گروه شاهد و ۱۱۹ زن با درجات مختلف چاقی و شیوع ۲۹ درصدی سندروم متابولیک وارد مطالعه شدند. ژن FTO هموزیگوت (C/C) به‌طور معنی‌داری با هر دو نوع چاقی ساده و مفرط مرتبط بود. هم‌چنین دو مطالعه در این زمینه در هندوستان انجام شده بود که در مطالعه اول، Taylor و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۴۰)، رابطه واریانت ژن (rs9939609) FTO را با چاقی در ۳۳۹۰ جفت خواهر و برادر هندی ساکن مناطق شهری و روستایی مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان دادند که واریانت ژنFTO بطور معنی‌داری با افزایش وزن و BMI مرتبط است؛ اما، با شاخص‌های دیگر تن سنجی (دور کمر، دور باسن، WHR) مرتبط نبود. در این مطالعه ارتباط بین FTO و وزن در مناطق شهری قوی‌تر از مناطق روستایی بود. اثرات ژنتیک ممکن است در محیط شهری به علت شیوع بالاتر عوامل خطر چاقی قوی‌تر باشد. هرچند این مطالعه شواهدی را در زمینه اثر تعدیل کننده رژیم غذایی و فعالیت بدنی گزارش نکرد و در مطالعه دوم، Mačeková و همکاران در سال ۲۰۱۲ (۴۱)، پلی مورفیسم رابطه پلی مورفیسم ناحیهrs9939609 ژن FTO را با شیوع بالای چاقی در کولی‌های هندوستان بررسی کردند. نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری از نظر شاخص‌های تن سنجی (BMI)، دور کمر و (WHR) در بین ژنوتیپ‌های مختلف دیده شد. شاخص دور کمر در افراد دارای ژنوتیپ AA ، ۱/۷سانتی‌متر بیشتر از افراد دارای ژنوتیپ TT بود. هرچند، قوی‌ترین ارتباط آلل مینور A پلی مورفیسم ۹۹۳۹۶۰۹ rs ژن FTO با شاخص BMI بود (حتی بعد از تعدیل کردن اثر سن، جنس و استعمال سیگار).

رابطه پلی مورفیسم‌های ژن FTO با دریافت انرژی و مصرف انرژی و شیوه زندگی: Do و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۴۲)، ارتباط دو SNP ژن FTO (rs1421085 rs17817449) را با چاقی، دریافت انرژی و مصرف انرژی در مطالعه Qubeq بررسی کردند. ژنوتیپ ۹۰۸ فرد شرکت کننده در مطالعه خانواده کبک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که هردو SNP با فنوتیپ‌های مربوط به چاقی شدید مرتبط بودند. مخصوصاً، rs17817449 با BMI ، وزن و دورکمر مرتبط بود. هم‌چنین این SNP با انرژی مصرفی در حال استراحت (RMR) نیز مرتبط بود. هم‌چنین، Speakman و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۴۳)، رابطه پلی مورفیسم‌های واریانت ژن (rs9939609) FTO با تغییر در دریافت انرژی و انرژی مصرفی بررسی کردند. در این مطالعه ژنوتیپ ۱۵۰ مرد و زن سفیدپوست ساکن اسکاتلند و انگلیس برای واریانت ژن(rs9939609) FTO بررسی شدند و رابطه آن با انرژی مصرفی پایه (BMR) و حجم اکسیژن مصرفی حداکثر (VO2max) و دریافت انرژی بررسی شد. هیچ ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ FTO و BMR یا VO2maxمشاهده نشد. در حالی‌که ژنوتیپ FTO به طور معنی‌داری با تغییر در انرژی دریافتی با متوسط دریافت روزانه MJ۰/۹ برای ژنوتیپ TT (ژنوتیپ بی‌خطر) و ۱۰/۲ و ۵/۹ MJ به ترتیب برای ژنوتیپ‌های در خطر AT و AA مرتبط بود. تعدیل دریافت انرژی با BMR تغییری در نتایج ایجاد نکرد. این مطالعه پیشنهاد کرد که ژنوتیپ FTO ممکن است روی چاقی از طریق تأثیرش روی دریافت انرژی نه انرژی مصرفی اثر بگذارد. Timpson و همکاران در سال ۲۰۰۸ (۱۵)، احتمال این‌که ممکن است اشتها در ارتباط بین FTO و BMI نقش داشته باشد را بررسی کردند. با به‌کار بردن اطلاعات رژیمی موجود از مطالعه طولی والدین و کودکان Avon، ارتباط بین واریانت‌هایFTO با دریافت درشت مغذی‌ها و ریزمغذی‌ها بررسی کردند. نتایج نشان داد که ارتباط بین SNP rs9939609 و متغیرهای رژیمی یافت شد و می‌تواند به صورت اثر هر آلل اضافه (per-allele effects)روی کل انرژی و کل چربی خلاصه شود (p=۰/۰۰۱) . بعد از تعدیل کردن اثر BMI این ارتباط تضعیف شد ولی هم‌چنان مخصوصاً برای مصرف چربی و انرژی دریافتی وجود داشت. این مطالعه نشان دهنده آن بود که افراد حامل واریانت‌های مینور rs9939609 چربی و انرژی بیشتری نسبت به افرادی هستند که ناقل چنین واریانت‌هایی نیستند. این مطالعه نشان‌دهنده آن است که این تفاوت‌ها نمی‌تواند به سادگی وابسته به داشتن میانگین BMI بالاتر باشد. از طرف دیگر در یک مطالعه طولی، Johnson و همکاران در سال ۲۰۰۹ (۴۴)، رابطه دانسیته انرژی رژیمی بر بافت چربی در اوایل دوره نوجوانی و اثرات متقابل آن با واریانت rs9939609 ژن FTO مورد بررسی قرار دادند. یک مطالعه طولی روی ۲۲۷۵ کودک شرکت کنده در مطالعه

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

طولیAVON والدین و کودکان صورت گرفت. داده‌های رژیمی با یادداشت غذای ۳ روزه در سن ۱۰ سالگی مورد ارزیابی قرار گرفت. دانسیته انرژی رژیمی با خارج کردن نوشیدنی‌ها محاسبه شد. ژنوتیپ واریانتFTO تعیین شد. در سن ۱۳ سالگی بافت چربی با روش DEXA (Prodigy Dual-energy X-ray Absorptiometry scanner) تعیین شد. هیچ شواهدی مبنی بر اثرات متقابل بین دانسیته انرژی رژیمی در ۱۰ سالگی و آلل خطر A ژن FRT در رابطه با توده چربی در ۱۳ سالگی وجود نداشت نشان دهنده این بود که ژن FTO هیچ اثری روی رابطه بین دانسیته انرژی رژیمی در ۱۰ سالگی و توده چربی در ۱۳ سالگی نداشت. وقتی‌که دانسیته انرژی رژیمی در ۱۰ سالگی و آلل A ژن FTOدر همان مدل بودند هر کدام بطور مستقل با توده چربی در ۱۳ سالگی مرتبط بودند. بعد از کنترل اثر گزارش دهی نادرست انرژی، جنس، فقر، وضعیت اضافه وزن در ۱۰ سالگی، تحصیلات مادر، تماشای تلویزیون و فعالیت بدنی، هر آلل A ژن FTO با ۰/۱۳ ± ۰/۳۵ کیلوگرم توده چربی بیشتر در ۱۳ سالگی و هر kj/g1 دانسیته انرژی رژیمی در ۱۰ سالگی با ۰/۰۶± ۰/۱۶ کیلوگرم توده چربی بیشتر در ۱۳ سالگی مرتبط بود. این مطالعه نشان‌دهنده چندعاملی بودن منشأ چاقی است و پیشنهاد می‌کند که هرچند که FTO ممکن است بعضی کودکان را در خطر بالاتر چاقی قرار دهد، اما تشویق کردن آن‌ها به دریافت غذاهایی با دانسیته انرژی کم‌تر ممکن است یک استراتژی موثر برای کمک به همه کودکان به منظور جلوگیری از افزایش بافت چربی بیش از حد باشد. همچنین، در یک مطالعه کوهورت بر پایه جمعیت (ULSAM cohort) با طول مدت ۳۲ سال پیگیری مردان، Jacobsson و همکاران در سال ۲۰۰۹ (۳۸)، ارتباط واریانت rs9939609ژن FTO را با BMI روی ۱۱۵۳ مرد سوئدی سالمند متولد شده در فاصله سالهای ۱۹۲۴-۱۹۲۰ بررسی کردند. هم‌چنین تأثیر فعالیت فیزیکی بر این ژنوتیپ نیز بررسی شد. تعیین ژنوتیپ واریانت rs9939609 ژن FTO با روش Illumina golden gate assay انجام شد. خطر چاقی در سنین ۵۰، ۶۰، ۷۰ ، ۷۷ و ۸۲ سال بررسی شد. هیچ افزایش خطری و هیچ ارتباطی با BMI در هر سنی با واریانت rs9939609ژن FTO مشاهده نشد. هرچند یک اثر متقابل بین فعالیت بدنی در سن ۵۰ سالگی و ژنوتیپ روی سطوح BMIمشاهده شد (p =۰/۰۳۹) . تفاوت‌های BMI قابل توجه بین حاملان TTو AA و هم‌چنین بین حاملان AT و AA در افراد با فعالیت بدنی کم وجود داشت. این مطالعه نشان داد که آلل‌های خطر چاقی برای واریانت رایج ژن FTO ارتباطی با سطوح BMI نداشت مگر این‌که افراد مورد مطالعه در معرض محیط دارای عوامل خطر چاقی قرار گرفته باشند. هم‌چنین، Lappalainen و همکاران در سال۲۰۱۱ (۴۵)، رابطه پلی مورفیسم‌های واریانت ژن (rs9939609) FTO را با انرژی دریافتی در مطالعه پیش‌گیری از دیابت فنلاند در طول ۳ سال به منظور ارزیابی این‌که چگونه دریافت رژیمی روی رابطه بین آلل خطرFTO و BMI اثر می‌گذارد، بررسی کردند. ۴۷۹ مرد وزن با ۲۵ ≤BMI برای rs9939609 ژنوتیپ شدند. آن‌ها یادداشت غذای ۳ روزه را در شروع مطالعه و قبل از هر ملاقات سالانه پرکردند. میانگین دریافت‌ها در سال ۱ ،۲ و ۳ محاسبه شد. در شروع مطالعه، واریانت FTO با مقادیر میانگین دریافت انرژی کل، درشت مغذی ها و فیبر مرتبط نبود. در شروع مطالعه، BMI بالاتر به طور معنی‌داری در ژنوتیپ خطر FTO گزارش شد به ویژه در افراد با میانگین BMI ۳۰/۶± ۳۱/۳ ، ۶/۴ ± ۳۱/۳ و ۶/۲ ± ۳۴/۵ kg/m^2 به ترتیب برای حاملانTT ، TA و AA که دریافت بالای چربی داشتند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که ارتباط بین ژنوتیپ FTO و چاقی تحت تأثیر اجزای رژیم قرار می‌گیرد. در این زمینه، در کشورهای آسیایی نیز دو مطالعه انجام شده بود. در یک مطالعه که روی افراد کره‌ای انجام گرفته بود، Lee و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۴۶)، ارتباط ژنوتیپ‌های SNP rs9939609 را با BMI و انرژی دریافتی و فعالیت بدنی بررسی کردند. ژنوتیپ ۷۱۱ کودک به دست آمد. عوامل شیوه زندگی آنالیز شد و مشارکت بالقوه واریانت FTO در داشتن اضافه وزن با ۸۸۴۲ بزرگسال در پایگاه داده KSNP مقایسه شد. هم در کودکان و هم در بزرگسالان یک ارتباط قوی بین BMI با واریانت FTO دیده شد. هم‌چنین بین اضافه وزن با rs9939609 نیز در هر دو گروه رابطه معنی‌دار دیده شد. اما ارتباط معنی‌دار بینrs9939609 و دریافت چربی رژیمی فقط در کودکان دیده شد. در کودکان دارای فعالیت بدنی کم‌تر، حاملان آلل A به طور معنی‌داری BMI بیشتری نسبت به حاملان TT داشتند. در بزرگسالان، یک اثر متقابل معنی‌دار rs9939609روی BMI در سه سطح فعالیت بدنی مشاهده شد. در مطالعه دیگر روی افراد آسیایی، توسط Krasava و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۴۷)، رابطه پلی مورفیسم rs9939609 ژن FTO با چاقی در مطالعه Takahataروی ۲۶۳۹ زن و مرد ژاپنی با میانگین سنی ۶۳ سال بررسی شد. اثرات عوامل مرتبط با شیوه زندگی شامل

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

دریافت‌های تغذیه‌ای و فعالیت بدنی بر روی این رابطه نیز بررسی شد. بررسی ژنوتیپ با روش fluorogenic PCR انجام شد. BMI به‌طور معنی‌داری با پلی‌مورفیسم ژن FTO مرتبط بود. سپس مطالعه به صورت مورد- شاهدی انجام شد و با به‌کار بردن روش رگرسیون لجستیک مشخص شد که بعد از تعدیل اثر سن و جنس، ژنوتیپ AA رابطه مثبت با چاقی نشان داد (OR= ۱/۵۳) آنالیز برای بررسی تفاوت‌های عوامل مرتبط با شیوه زندگی در بین گروه‌های ژنوتیپ نشان داد BMI به طورمعنی‌داری در ژنوتیپ AA در گروه دارای فعالیت بدنی با شدت کم (MET < ۳) قرار داشتند (p=۰/۰۱۶) بالاتر بود در حالی‌که در افراد گروه با فعالیت متوسط و شدید (MET≤ ۳) دارای این ژنوتیپ معنی‌دار نبود (p=۰/۱۰۳). هم‌چنین ژنوتیپ AA با چاقی، فقط در افراد دارای فعالیت بدنی با شدت کم رابطه داشت (OR=2. 39 ;95%CI, 1. 19-4. 80) . بنابراین در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که واریانت rs9939609 ژنFTO با چاقی مرتبط است و این ارتباط در افراد دارای فعالیت بدنی با شدت کم مشاهده می‌شود که نشان دهنده وابسته بودن این ژن به فعالیت بدنی است. درنهایت، در یک مطالعه طول زندگیKaakinen (life course analysis) و همکاران در سال ۲۰۱۰(۲۶)، ارتباط بین واریانت ژن (rs9939609) FTO را با BMIبزرگسالی با استفاده از رویکرد مدل‌سازی معادلات ساختاری برای کشف شبکه متغیرهای مرتبط با BMI از دوران بارداری تا سن ۳۱ سالگی (۱۹۹۷-۱۹۶۵) در ۴۴۳۵ فرد شرکت کننده در مطالعه کوهورت تولد فنلاند شمالی (Northern Finland Birth Cohort) مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که بینSNP های FTOدر ناحیه rs9939609 و BMI در سن ۳۱ سالگی وجود داشت و بعد از کنترل کردن اثر چندین متغیر در طول زندگی هم‌چنان این رابطه پابرجا ماند. اثر کلی واریانت FTO بر BMI بزرگسالان به طور عمده از اثر مستقیم تشکیل شده بود ولی یک بخش قابل توجه نیز به طور غیرمستقیم از طریق اثرش روی گسترش BMI قبلی در حال افزایش بود. علاوه بر نقش مسلم عوامل تعیین کننده ژنتیکی، بسیاری از عوامل طول زندگی نظیر فعالیت بدنی علیرغم این‌که هیچ اثر واسطه‌ای یا تداخلی نشان ندادند، اثر غیر مستقیم قوی بر BMI داشتند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مرورسیستماتیک، رایج ترین SNPهای مرتبط با اضافه وزن و چاقی در ژن FTO (rs9939609 (T/A)، rs1421085 (T/C)، rs8050136 (A/C)، rs3751812 (G/T) و rs17817449 (C/T)) و ارتباط آن‌ها با شیوه زندگی (انرژی دریافتی، فعالیت بدنی و نوع الگو ی تغذیه‌ای) مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که فراوانی آلل مینور این SNP در افراد دارای اضافه وزن و چاق به طور معنی‌داری بیشتر از افراد دارای وزن عادی بود. هم‌چنین، در مطالعات گسترده ژنومی SNP rs9939609 (T/A) به‌عنوان مؤثرترین SNP در بروز چاقی تعیین شده بود (۳۷، ۳۶، ۲۷، ۱۹).

هم‌چنین تحلیل نتایج مطالعات انجام شده در مورد رابطه انرژی دریافتی، انرژی مصرفی و فعالیت بدنی با پلی‌مورفیسم‌های ژن چاقی نشان داد که رابطه بین انرژی مصرفی و انرژی دریافتی با واریانت‌های ژن FTO متناقض بود. در اکثر مطالعات، رابطه آلل مینور واریانت ژنی با اضافه وزن و چاقی فقط در افراد دارای فعالیت بدنی باشدت کم معنی‌دار بود (۴۵). یک مطالعه انجام شده نشان داد که آلل مینور rs17817449 SNP رابطه معنی‌داری با انرژی مصرفی داشت (۴۲). درحالی‌که دو مطالعه دیگر رابطه معنی‌داری بین انرژی مصرفی درحال استراحت (RMR)، انرژی مصرفی پایه (BMR) با rs9939609 SNP نشان ندادند (۴۴، ۴۳).

در یک مطالعه انجام شده روی rs17817449 SNP (۴۲)، و دو مطالعه انجام شده روی rs9939609 SNP تغییر در میزان انرژی دریافتی رابطه مثبت معنی‌داری با فراوانی آلل پرخطر داشت (۴۵، ۴۳). اما در یک مطالعه دیگر چنین ارتباطی فقط در کودکان دیده شد (۱۵).

از طرف دیگر، تحلیل مطالعات انجام شده در زمینه بررسی رابطه الگوی غذایی با پلی مورفیسم‌های ژن چاقی نشان دادند که میزان چربی دریافتی رابطه تنگاتنگی با آلل پرخطر A در rs9939609 SNP داشت. فراوانی آلل مینور در افرادی که مصرف‌کننده غذاهای دارای چربی بیشتری بودند، به طور معنی‌داری بیشتر از افراد دارای رژیم غذایی متعادل بودند (۴۴، ۱۵).

با توجه به این‌که نتایج مطالعات نشان داد که رابطه آلل پرخطر با اضافه وزن و چاقی به شدت تحت تأثیر شیوه زندگی (انرژی دریافتی، فعالیت بدنی و نوع الگو ی تغذیه‌ای) قرار دارد. بنابراین تعدیل الگوی شیوه زندگی به سمت شیوه زندگی فعال‌تر می‌تواند نقش پیش‌گیرنده در بروز ژن چاقی در افراد مستعد داشته باشد.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

سپاسگزاری

بدین وسیله از ریاست انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و هم‌چنین ریاست محترم کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به جهت حمایت‌های مالی و سایر همکاران سپاسگزاری می‌شود.

References

1.Blakemore AI, Froguel P. Is obesity our geneticlegacy? J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 Suppl 1: S51-56.

2.Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA 2006;295:1549–55.

3. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. J Nutr 2001;131:S871–3.

4. Knai C, Suhrcke M, Lobstein T. Obesity in Eastern Europe: an overview of its health and economic implications. Econ Hum Biol 2007;5:392-408.

5. Tee ES. Obesity in Asia: prevalence and issues in assessment methodologies. Asia Pac J Clin Nutr. 2002;11 Suppl 1:S694-701.

6. Siminialayi IM, Emem-Chioma PC, Dapper DV. The prevalence of obesity as indicated by BMI and waist circumference among Nigerian adults attending family medicine clinics as outpatients in Rivers State. Niger J Med 2008 ;17:340-5.

7.Ghassemi H, Harrison G, Mohammad K. An accelerated nutrition transition in Iran. Public Health Nutr 2002; 5: 1499-155.

8. NIH: National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication No. 98–4083.

9. Stunkard AJ, Foch TT. Hrubec Z. A twin study of human obesity. Jama 1986; 256: 51-54.

10. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. Obes Res 2005;13: 2139–2145.

11. Martínez A, Parra M, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Marti A, Miguel A, et al. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. Asia Pac J Clin Nutr 2008;17S1:119-122.

12. Qi L, Kang K, Zhang C, van Dam RM, Kraft P, Hunter D, et al. Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. Diabetes 2008; 57: 3145-3151.

13. Qi L, Marilyn C, Cuilin Z, Van-Dam RM, Frank B. Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men. Am J Clin Nutr 2009;89:1453–8.

14. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. Am J Clin Nutr 2009; 90, 1483–1488.

15.Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, et al. The fat mass and obesity-associated locus and dietary intake in children. Am J Clin Nutr 2008; 88, 971–978.

16.Ahmad T, Lee IM, Pare´ G. Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U. S. women. Diabetes Care 2011; 34: 675–680.

17- Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S. The FTO gene and measured food intake in children. Int J Obes 2009; 33: 42–45.

18. Taylor A, Sandeep M, Janipalli CS, Giambartolomei C, Evans DM, Kranthi Kumar MV, et al. Associations of FTO and MC4R Variants with Obesity Traits in Indians and the Role of Rural/Urban Environment as a Possible Effect Modifier. Journal of Obesity 2011; 2011: 1-7.

19.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. Science2007; 316: 889-894.

20. Meyre D, Delplanque J, Chèvre JC, Lecoeur C, Lobbens S, Gallina S, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. Nat Genet 2009; 41: 157-159.

21. Thorleifsson G , Walter G B , 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. Nat Genet 2009; 41: 18-1.

22.Cha SW, Choi SM, Kim KS, Park BL, Kim JR, Kim JY, e al. Replication of genetic effects of FTO polymorphisms on BMI in a Korean population. Obesity 2008; 16: 2187-2189.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

23.Franks PW, Jablonski KA, Delahanty LM, McAteer JB, Kahn SE, Knowler WC,et al. Assessing genetreatment interactions at the FTO and INSIG2 loci on obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. Diabetologia 2008; 51: 2214-2223.

24.Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, KotaniK, Komatsu R, etal. Variations in the FTO gene are associated withsevere obesity in the Japanese. J Hum Genet 2008; 53: 546-553.

25.Hubacek JA, Bohuslavova R, Kuthanova L, Kubinova R, Peasey A, Pikhart H, et al. The FTO gene and obesity in a large Eastern Europeanpopulation sample: the HAPIEE study. Obesity 2008;16:2764-2766.

26.Kaakinen M, La¨a¨ra¨ E , Pouta A, Hartikainen A, Laitinen J, Tammelin TH, et al. Life-Course Analysis of a Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Variant and Body Mass Index in the Northern Finland Birth Cohort 1966 Using Structural Equation Modeling. Am J Epidemiol 2010;172:653–665.

27.Legry V, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, AndrieuxN, Bingham A, et al. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. Metabolism 2009; 58: 971-975.

28.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: 2226-2233.

29 .Rong R, Hanson RL, Ortiz D, Wiedrich C, Kobes S,Knowler WC, et al. Association analysis of variation in/near FTO, CDKAL1, SLC30A8, HHEX, EXT2, IGF2BP2, LOC387761, and CDKN2B with type 2 diabetes and related quantitativetraits in Pima Indians. Diabetes 2009; 58: 478-488.

30.Stein CM, Song Y, Elston RC. Structural equation model based genome scan for the metabolic syndrome. BMC Genet. 2003; 31 suppl 1:S99.

31.Tse K. Sample size calculation: influence of confounding and interaction effects[dissertation]. Hong Kong, Hong Kong University of Science and Technology; 2006; page 173.

32.Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, KashiwagiA, Kaku K, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B,HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetes 2008; 57: 791-795.

32. Sjögren M, Lyssenko V, Jonsson A, Berglund G, Nilsson P, Groop L, et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. Diabetologia 2008; 51: 2242-2251.

33.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: 2851-2857.

34.Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. Obesity 2008; 16: 2296-2301.

35.Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nature genetics. 2007; 39:724-6.

36.Price RA, Li WD, Zhao H. FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. BMC medical genetics 2008; 9: 4-8.

37.Grant SFA, 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: e1746.

38.Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V, Klovins J, Gyllensten U, Marcus C, et al. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. Biochemical and biophysical research communications. 2008; 368(3):476-82.

39.Attaoua R, Ait El Mkadem S, Lautier C, Kaouache S, Renard E, Brun JF, et al. Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France. Diabetes & metabolism 2009; 35(6): 476-83.

40. Taylor A, Sandeep M, Janipalli C, Giambartolomei C, Evans D, Kumar K, et al. Associations of FTO and MC4R variants with obesity traits in Indians and the role of rural/urban environment as a possible effect modifier. Journal of obesity 2011;2011: 1-5.

41- Macekova S, Bernasovsky I, Gabrikova D, Bozikova A, Bernasovska J, Boronova I, et al. Association of the FTO rs9939609 Polymorphism With Obesity in Roma/Gypsy Population. American journal of physical anthropology. 2012;147(1):30-34.

42- 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.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

43. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity 2008;16(8):1961-5.

44. Johnson L, van Jaarsveld CHM, Emmett PM, Rogers IS, Ness AR, Hattersley AT, et al. Dietary energy density affects fat mass in early adolescence and is not modified by FTO variants. PloS one 2009;4(3):e4594.

45. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Eriksson JG, Karhunen L, Tuomilehto J, et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. British Journal of Nutrition. 2012;1(1):1-7.

46. Lee HJ, Kang JH, Ahn Y, Han BG, Lee JY, Song J. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. Clinica Chimica Acta. 2010;411: 1716-22.

47. Karasawa S, Daimon M, Sasaki S, Toriyama S, Oizumi T, Susa S, et al. Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (F TO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. Endocrine journal. 2010;57(4):293-301.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]

Common single nucleotide polymorphisms of the fat mass and obesity associated (FTO) gene and their association with obesity and lifestyle factors: a systematic review

Rezazadeh A *[1]

1. **Corresponding author: Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty ofNutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences,Tehran,Iran. Email:* arezoo. rezazaeh@gmail. com

Abstract

Several studies conducted in the entire human genome have shown that the FTO (Fat mass and Obesity associated) gene is most associated with obesity. FTO gene is highly poly morph and several polymorphisms of this gene are associated with obesity. The aim of the present study was to systematically review the gene polymorphism associated with obesity and the role of nutrition and lifestyle.

Papers used in this study were collected by searching the Medline, EMBASE, CINAHL, ProQuest, pubmed and Scopus databases and thesis and journals. Key words used for the search were: Gene Polymorphism, obesity, FTO, Fat mass and Obesity associated, diet, physical activity. Studies were limited to human studies in English and Persian languag. All articles between year 2000 and 2012 meeting the inclusion criteria were enrolled in the study.

Findings: 28 articles were found in the systematic search of databases, of which 18 articles were selected after removal of duplicate articles and papers related to our criteria. The relationship between energy expenditure and energy intake with the FTO gene variants were contradictory. In most studies, high dietary fat intake and obesity risk alleles were significantly associated with the frequency. In most studies, the minor allele was significantly associated with overweight and obesity gene variants in subjects with low physical activity.

This study showed that the relation between risk allele associated and overweight and obesity are strongly influenced by lifestyle (energy intake, physical activity and dietary pattern) factors. So modifing the lifestyle pattern may have a preventive role in obesity gene expression in vulnerable people.

Keywords: Obesity, FTO gene, Single nocleutid polymorphisms, Lifestyle, Systematic Review

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-10]