مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۵۰/هفته دوم آبان ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۴/۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۷/۱۷

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم FokI ژن گیرنده‌ی ویتامین D (VDR) با چاقی

دکتر مریم استاد شریف[۱]، فرزاد رشیدی خوراسگانی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: چاقی، بزرگ‌ترین چالش بهداشت عمومی در قرن حاضر است. مطالعات ژنتیک نشان می‌دهد که برخی پروتئین‌های مرتبط با عملکرد ویتامین D، مانند گیرنده‌ی ویتامین D (Vitamin D receptor یا VDR) در پاتوژنز چاقی مؤثر است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم FokI در ژن VDR با نمایه‌ی توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) به عنوان شاخص چاقی و سایر عوامل مؤثر در چاقی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، ۹۱ فرد مبتلا به چاقی ($BMI > ۳۰ kg/m^2$) و ۱۰۰ فرد سالم ($BMI: ۱۸/۵-۲۴/۹ kg/m^2$) شرکت نمودند. میزان قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید اندازه‌گیری و نمایه‌ی توده‌ی بدنی مشخص شد. از نمونه‌های خون کامل افراد شرکت‌کننده، استخراج DNA صورت گرفت. ژن VDR با روش PCR (Polymerase chain reaction) تکثیر و سپس، پلی‌مورفیسم FokI با روش RFLP (Restriction fragment lengths polymorphism) بررسی گردید. از نسبت شانس، برای بررسی ارتباط بین عوامل مورد نظر و بیماری استفاده شد و برای این محاسبات، بازه‌ی اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: فراوانی آلل F در گروه شاهد ۹۵/۰۰ و در گروه چاق ۸۸/۴۶ درصد بود. فراوانی آلل f نیز در گروه شاهد ۵/۰۰ و در گروه چاق ۱۱/۵۳ درصد بود. بین آلل‌های F و f در دو گروه شاهد و چاق، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P = ۰/۰۰۵$). در گروه چاق، بین میزان قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید با ژنوتیپ‌ها ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در گروه شاهد، بین قند خون ناشتا و ژنوتیپ ارتباط معنی‌داری دیده شد ($P = ۰/۰۱۰$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که در جمعیت مورد مطالعه‌ی ما، آلل F به طور معنی‌داری نقش محافظتی در بروز چاقی دارد. به همین دلیل، افراد واجد ژنوتیپ FF در گروه شاهد، نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها میزان قند خون ناشتای پایین‌تری داشتند.

واژگان کلیدی: چاقی، گیرنده‌ی ویتامین D، پلی‌مورفیسم

ارجاع: استاد شریف مریم، رشیدی خوراسگانی فرزاد. **بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم FokI ژن گیرنده‌ی ویتامین D (VDR) با چاقی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۰): ۱۵۳۷-۱۵۳۰

مقدمه

امروزه در جوامع صنعتی و پیشرفته، چاقی یکی از مشکلات مهم به شمار می‌رود و تداوم آن در بروز مشکلاتی همچون دیابت و بیماری‌های قلبی- عروقی مؤثر می‌باشد (۱). مطالعاتی که برروی دو قلوهای همسان و خانواده‌ها صورت پذیرفته است، نشان می‌دهد که چاقی یک فنوتیپ چند عاملی محسوب می‌گردد (۲). چاقی به عنوان یک صفت هتروژن، از افزایش بافت چربی به وجود می‌آید. رایج‌ترین شاخص جهت اندازه یری وزن، شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body mass index) می‌باشد. BMI از تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب مترمربع به

۱- استادیار، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
۲- کارشناس ارشد، باشگاه پژوهشگران جوان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مریم استاد شریف معمار
Email: m.ostadsharif@khuisf.ac.ir

دست می‌آید. مطابق با توصیه‌های سازمان بهداشت جهانی، افراد بالغ با BMI < ۱۸/۵ kg/m^2 کم وزن، BMI: ۱۸/۵–۲۴/۹ kg/m^2 دارای وزن طبیعی و BMI: ۲۵/۰–۲۹/۹ kg/m^2 دارای اضافه وزن و BMI > ۳۰ kg/m^2 چاق هستند (۳).

از این رو، شناخت عوامل ژنتیکی مؤثر در بروزچاقی، یکی از تلاش‌های پژوهشگران می‌باشد. از طرفی، وجود اختلال در سیستم درون‌ریز ویتامین D در افراد چاق به اثبات رسیده است (۴). از جمله این اختلالات، می‌توان به افزایش میزان سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH یا Parathyroid hormone) و کاهش سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 (25-OHD) اشاره کرد (۵). کمبود ویتامین D به عنوان یک عامل خطرغیر وابسته در چاقی شکمی زنان، تأثیرگذار است (۶). از طرف دیگر، در مطالعه‌ی صبوری و همکاران بر روی زنان چاق، مشاهده شد که هیچ ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با شاخص‌های تن‌سنجی (به استثنای وزن بدن)، گلوکز، اجزای لیپیدی، انسولین سرمی و شاخص مقاومت انسولینی وجود ندارد (۷).

ویتامین D یک هورمون استروئیدی است که فرم فعال آن یعنی ۱ و ۲۵- دی‌هیدروکسی ویتامین D3 [1,25(OH)$_2$D3] با اتصال به گیرنده‌ی ویتامین D (VDR یا Vitamin D receptor)، کارایی بیولوژیکی آن اعمال می‌گردد. ژن گیرنده‌ی ویتامین D (MIM 601769) روی بازوی بلند کروموزوم ۱۲ (q13.1112) قرار گرفته و دارای ۹ اگزون با پلی‌مورفیسم‌های متعدد است که مشتمل بر FokI RFLP در اگزون ۲، BsmI و ApaI در اینترون ۸ و TaqI RFLP در اگزون ۹ می‌باشد (۸). پلی‌مورفیسم FokI یک جابه‌جایی T به C (ATG به ACG) در اولین محل از دو محل احتمالی ترجمه می‌باشد که سبب ایجاد فرم جدیدی از VDR می‌شود (۹). با توجه به تأثیر پروتئین VDR بر بیان سایر ژن‌ها و نقش [1,25(OH)$_2$D3] در آدیپوژنز، در مطالعه‌ی حاضر به بررسی نوع FokI و ارتباط آن با چاقی وعوامل سرمی پرداخته شد.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی، ۹۱ فرد چاق (BMI > ۳۰ kg/m^2) مراجعه کننده به کلینیک خصوصی تغذیه واقع در درمانگاه خیریه‌ی ابوالعباس خوراسگان (اصفهان) به عنوان گروه مورد و ۱۰۰ فرد سالم (BMI: ۱۸/۵–۲۴/۹ kg/m^2) به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. از تمامی شرکت کنندگان پس از توضیحات لازم در خصوص مطالعه، رضایت‌نامه‌ی کتبی اخذ گردید. نمونه‌های مورد مطالعه از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند و همه‌ی نمونه‌ها از نظر نژادی بررسی و ایرانی بودن آن‌ها تأیید گردید. با اندازه‌گیری قد و وزن، BMI افراد محاسبه گردید. از افراد مورد مطالعه، دو نمونه خون محیطی سرم و حاوی ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) گرفته شد و میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید و قند ناشتا با استفاده از کیت‌های بیوشیمیایی اندازه‌گیری گردید.

استخراج DNA ژنومی از خون محیطی افراد با روش استاندارد فنل- کلروفرم انجام شد و پس از بررسی کمی DNA استخراجی با اسپکتروفتومتر، در ۲۰- °C نگهداری گردید.

PCR-RFLP: واکنش Polymerase chain reaction (PCR) برای جایگاه FokI (rs2228570/rs10735810) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام پذیرفت. توالی پرایمر برای جایگاه FokI عبارت از F: 5'- GCACTGACTCTGGCTCTGAC-3' و R: 5'-ACCCTCCTGCTCCTGTGGCT-3' بودند.

پس از انجام PCR محصولی به طول ۳۴۱ جفت باز حاصل شد. دمای Annealing در PCR ۷۱/۵ °C بود. تکثیر ۱۰۰ ng DNA ژنومی در حجم نهایی ۲۵ µl و با ۲/۵ µl بافر حاوی ۱/۵ mM $MgCl_2$ و ۰/۵ µl از مخلوط حاوی ۰/۲ mM از هر (Deoxynucleoside triphosphates) dNTP (Kapa Biosystems, USA)، ۵ pmol از هر پرایمر (Kapa Biosystems, Hong Kong) و ۲/۵ واحد آنزیم Tagپلیمراز (Kapa Biosystems, USA) استفاده شد. محصولات PCR توسط آنزیم محدودالاثر FokI (Thermo scientific, Netherlands) در دمای ۳۷ °C به مدت ۴ ساعت تحت هضم آنزیمی قرار گرفتند و سپس بر روی ژل آگارز جدا شدند.

در ژنوتیپ هموزیگوت FF، یک باند ۳۴۱ جفت بازی (فقدان جایگاه برش در هر دو آلل)، در ژنوتیپ هموزیگوت ff، دو باند ۲۸۲ و ۵۹ جفت بازی (وجود جایگاه برش در هر دو آلل) و در ژنوتیپ Ff، سه باند ۳۴۱، ۲۸۲ و ۵۹ جفت بازی (هتروزیگوت) وجود داشت.

اطلاعات ژنتیک و کلینیک افراد بیمار و نمونه‌های شاهد، توسط سیستم اینترنتی (SISA: http://www.quantitativeskills.com/sisa) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون‌های χ^2 و Pearson برای بررسی وجود و یا عدم وجود تعادل Hardy–Weinberg در جمعیت مورد مطالعه استفاده شد. توزیع آللی با استفاده از تعادل Hardy–Weinberg در افراد مورد و شاهد به طور مجزا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحلیل‌ها نشان داد که در هر دو گروه، فراوانی آلل‌ها با تعادل Hardy–Weinberg مطابقت داشت.

اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون t آنالیز شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری داده‌ها در نظر گرفته شد. از Odd ratio (OR) برای بررسی ارتباط بین عوامل مورد نظر و بیماری استفاده شد. برای این محاسبات، بازه‌ی اطمینان ۹۵ درصد (CI: ٪۹۵) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۰ نمونه از گروه شاهد و ۹۱ نمونه از گروه مورد، تحت بررسی قرار گرفتند. در گروه مورد (چاق) فراوانی ژنوتیپ FF ۷۹/۱۲ درصد، فراوانی ژنوتیپ Ff ۱۸/۶۸ درصد، فراوانی ژنوتیپ ff ۲/۱۹ درصد؛ فراوانی آلل F ۸۸/۴۶ درصد و آلل f ۱۱/۵۳ درصد بود. در گروه شاهد (دارای وزن طبیعی)، فراوانی ژنوتیپ FF ۹۱ درصد، فراوانی ژنوتیپ Ff ۸ درصد و فراوانی ژنوتیپ ff ۱ درصد بود. همچنین، فراوانی آلل F ۹۵ درصد و آلل f ۵ درصد گزارش گردید (جدول ۱). البته تنها ارتباط معنی‌دار در فراوانی آللی، مربوط به آلل F در گروه شاهد و گروه مورد بود که OR = ۰/۳۲۰ گزارش گردید (P = ۰/۰۰۵). به دلیل فراوانی کم ژنوتیپ ff در نمونه‌های شاهد و مورد، در هر دو گروه این ژنوتیپ به صورت تلفیق با Ff مقایسه گردید.

در جدول‌های ۲ و ۳، متوسط متغیرهای بالینی و تن‌سنجی شامل کلسترول تام، قند ناشتا، تری‌گلیسرید و نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) در دو گروه مورد و شاهد آمده است. در گروه مورد، بین قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول تام و BMI با ژنوتیپ‌ها، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد، در گروه مورد، افراد واجد ژنوتیپ‌های Ff و ff دارای سطح تری‌گلیسرید و کلسترول بالاتری نسبت به افراد FF بودند. در حالی که افراد گروه مورد با ژنوتیپ FF، میزان قند خون ناشتا و BMI بالاتری داشتند؛ البته اختلافات عددی در گروه چاق معنی‌دار نبود.

در گروه شاهد، بین قند خون ناشتا با ژنوتیپ‌ها اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ بدین صورت که قند خون ناشتا در افراد با ژنوتیپ Ff نسبت به افراد دارای ژنوتیپ FF بیشتر بود (P = ۰/۰۱۰). میزان کلسترول تام، تری‌گلیسرید و BMI در افراد دارای ژنوتیپ FF بیشتر از افراد دارای ژنوتیپ Ff بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول ۱. ارتباط بین ژنوتیپ‌ها و فراوانی آللی پلی‌مورفیسم FokI بین دو گروه مورد و شاهد

ژنوتیپ‌ها	گروه مورد	گروه شاهد	نسبت شانس (فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪)	مقدار P
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
ff	۲ (۲/۱۹)	۱ (۱/۰۰)	۱ (مرجع)	–
Ff	۱۷ (۱۸/۶۸)	۸ (۸/۰۰)	۰/۴۹ (۰/۴۵–۰/۷۳)	۰/۹۹۰
FF	۷۲ (۷۹/۱۲)	۹۱ (۹۱/۰۰)	۰/۳۹ (۰/۰۲–۵/۸۹)	۰/۴۳۰
فراوانی آللی				
فراوانی آلل f	۲۱ (۱۱/۵۳)	۱۰ (۵/۰۰)	۱ (مرجع)	–
فراوانی آلل F	۱۶۱ (۸۸/۴۶)	۱۹۰ (۹۵/۰۰)	۰/۳۲ (۰/۲۵–۲/۳)	۰/۰۰۵

جدول ۲. مقایسه‌ی عوامل سرمی و BMI (Body mass index) در گروه مورد (۹۱ نفر) به تفکیک ژنوتیپ‌ها

متغیرها	ژنوتیپ‌ها		فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪	مقدار P
	FF	Ff,ff		
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۲۰/۴۰ ± ۳۶/۰۶	۱۱۶/۷۷ ± ۳۷/۸۵	۱۷/۳۰–۲۴/۵۶	۰/۴۱۰
کلسترول تام (mg/dl)	۱۹۱/۲۱ ± ۴۵/۷۳	۲۰۲/۲۵ ± ۳۴/۴۵	۱۰/۴۴–۳۲/۵۰	۰/۵۱۰
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۷۱/۵۵ ± ۸۵/۵۸	۱۹۸/۳۷ ± ۹۰/۸۳	۸/۱۱–۲۶/۴۶	۰/۲۲۰
BMI (kg/m^2)	۳۵/۸۹ ± ۴/۵۱	۳۴/۰۳ ± ۳/۶۴	۰/۲۲–۳/۹۲	۰/۱۶۰

BMI: Body mass index

جدول ۳. مقایسه‌ی عوامل سرمی و BMI (Body mass index) در گروه شاهد (۱۰۰ نفر) به تفکیک ژنوتیپ‌ها

متغیرها	ژنوتیپ‌ها		فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪	مقدار P
	FF	Ff,ff		
قند خون ناشتا (mg/dl)	۹۴/۵۶ ± ۱۲/۱۰	۱۰۴/۲۵ ± ۱۹/۸۷	۰/۱۲–۱۹/۲۴	۰/۰۱۰
کلسترول تام (mg/dl)	۱۷۹/۶۷ ± ۴۴/۱۷	۱۶۳/۲۵ ± ۳۵/۳۷	۱۵/۷۶–۴۸/۶	۰/۵۴۰
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۳۱/۹۴ ± ۷۰/۵۰	۱۱۲/۶۲ ± ۶۱/۵۵	۳۶/۴۹–۷۵/۱۲	۰/۷۶۰
BMI (kg/m^2)	۲۳/۳۶ ± ۲/۶۱	۲۳/۲۱ ± ۱/۶۰	۱/۳۰–۱/۶۰	۰/۰۹۰

BMI: Body mass index

بحث

چاقی یکی از دلایل ابتلا به بیماری‌های دیابت نوع دوم، قلبی- عروقی، هیپرلیپیدمی و فشار خون بالا می‌باشد. از آن جایی که چاقی به عنوان یک فنوتیپ چند عاملی در نظر گرفته می‌شود، در بروز آن عوامل ژنتیکی، محیطی و نیز رفتاری نقش مهمی دارند (۱۱-۱۰، ۲). بررسی حاضر برای اولین بار در ایران ارتباط پلی‌مورفیسم FokI ژن گیرنده‌ی ویتامین D (VDR) با نمایه‌ی توده‌ی بدنی ، قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید در افراد چاق را نشان داده است.

نتایج نشان می‌دهد که در گروه شاهد، بین نمایه‌ی توده‌ی بدنی، میزان قند خون ناشتا، کلسترول تام و تری‌گلیسرید با ژنوتیپ‌های مختلف ارتباط معنی‌داری وجود ندارد و تنها اختلاف معنی‌داری که مشاهده شد، افراد واجد ژنوتیپ FF دارای میانگین قند خون ناشتای پایین‌تری نسبت به افراد واجد ژنوتیپ‌های Ff و ff بودند (P = ۰/۰۱۰). در گروه مورد، هیچ ارتباط معنی‌داری بین عوامل سرمی قند خون ناشتا، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و نمایه‌ی توده‌ی بدنی با ژنوتیپ‌های مختلف وجود نداشت.

تا کنون مطالعات اپیدمیولوژیک کمی در مورد ارتباط تنوع‌های VDR و چاقی انجام پذیرفته است. پژوهش‌های اخیر نیز بر روی کمتر از ۴۰۰ شرکت کننده انجام شده‌اند. تحقیقات Grundberg و همکاران نشان داد که زنان سوئدی با ژنوتیپ‌های کمیاب در جایگاه تکرار Poly(A) (rs17878969) و BsmI (rs1544410) دارای توده‌ی چربی بیشتری هستند (۱۲). نتیجه‌ی پژوهش دیگری نشان داد که مردان لهستانی با ژنوتیپ BB در محل BsmI، دارای BMI و دور کمر بیشتری هستند، اما این ارتباط با FokI SNP به دست نیامد (۱۳). مطالعه‌ی دیگر بر روی زنان لهستانی عدم ارتباط بین FokI و BsmI با BMI و دور کمر را نشان داد (۱۴).

نتایج مطالعه‌ی Ochs-Balcom و همکاران نشان داد که هیچ ارتباط معنی‌داری بین FokI و فنوتیپ چاقی وجود ندارد. در حالی که جایگاه BsmI دارای ارتباط معنی‌داری با فنوتیپ چاقی است (۱۵).

پلی‌مورفیسم FokI ژن گیرنده‌ی ویتامین D یک جابه‌جایی T به C در اولین کدون است که باعث از بین رفتن اولین مکان آغاز ترجمه و در نهایت، تولید پپتیدی با کمبود سه اسید آمینه‌ی انتهایی می‌شود (آلل F) و به دنبال آن، فعالیت نسخه‌برداری VDR را افزایش می‌دهد (۱۶). با توجه به معنی‌دار بودن فراوانی آلل F نسبت به آلل f (P = ۰/۰۰۵) از یک طرف و از طرف دیگر، نسبت شانس ۰/۳۲ (OR = ۰/۳۲۰)، مشخص می‌شود که آلل F نقش محافظتی در مقابل چاقی دارد. از آن جایی که آلل F دارای فعالیت بیشتری نسبت به آلل f است، در فرایند رونویسی، ظرفیت بالایی به عنوان عامل رونویسی دارد (۸). شاید بتوان گفت که فعال‌تر بودن یا کاهش فعالیت گیرنده‌ی ویتامین D، بر اتصال ویتامین D تأثیرگذار است. تنوع در اتصال ویتامین D با گیرنده‌اش، بر مکانیسم‌هایی همچون هومئوستازی کلسیم و متابولیسم لیپیدها مؤثر است (۱۷).

همچنین، معنی‌دار بودن ارتباط افراد شاهد واجد ژنوتیپ‌های FF/Ff,ff با قند خون ناشتا، بیانگر این موضوع است که این افراد به دلیل داشتن دو آلل F، دارای میزان قند خون پایین‌تری هستند؛ چرا که این آلل، دارای فعالیت بیشتری است. در مطالعه‌ای در

اصفهان بر روی بیماران مبتلا بـه پارکینسـون، ارتبـاط این بیماری با پلی‌مورفیسم FokI ژن VDR بررسی و مشخص شده است که آلـل F دارای نقـش محـافظتی در مقابل بیماری پارکینسون است (۱۸).

نتایج مطالعه‌ی شریفی و همکاران بر روی ارتبـاط پلی‌مورفیسـم ژن (Tumor necrosis factor- alpha) TNF-α و نمایـه‌ی تـوده‌ی بـدنی و عوامـل مـؤثر برچاقی، نشان می‌دهد که بین پلی‌مورفیسـم G-308A ژن TNF-α با افزایش نمایه‌ی تـوده‌ی بـدنی ارتبـاطی وجود ندارد (۱۹) .

این نتایج پیشنهاد می‌کنند که آلل F نسبت بـه آلـل f در جمعیـت مـورد مطالعـه‌ی حاضـر، دارای فراوانـی بیشتری است و آلل F در گروه شاهد نسـبت بـه گـروه مورد، دارای اختلاف معنی‌دار است. در مطالعه‌ی حاضر، بین قند خون ناشتا و ژنوتیپ‌ها در گروه شـاهد، ارتبـاط معنی‌داری وجـود داشـت؛ بـه طـوری کـه افـراد واجـد ژنوتیپ FF میزان قند خون ناشتای کمتری داشتند.

بیماری چاقی، به طور معمول همراه با اخـتلالات گسترده و بیماری‌های مختلف است. بـه طـور حـتم، این اختلالات بر عملکـرد افـراد جامعـه اثـرات سـوء دارند. با بررسی‌های ژنتیکی و تعیین ارتباط آل‌هـا بـا بـروز بیمـاری، مـی‌تـوان از طریـق تشـخیص پلی‌مورفیسم‌های مرتبط این عارضه را از بدو تولـد و حتی قبل از آن تشـخیص داد و بـرای پـیش‌گیـری از بروز بیماری، اقدام نمود.

یافته‌های حاصـل از ایـن مطالعـه، یکـی از دلایـل احتمالی ژنتیک در بروز بیمـاری چـاقی در جمعیـت ایرانی را بررسی نمـود. در ضـمن، مطالعـه بـا حجـم نمونه‌ی بیشتر و در سایر جمعیت‌ها می‌تواند به تأییـد یافتـه‌هـای مطالعـه‌ی حاضـر کمـک کنـد. در تفسـیر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، باید به برخی محدودیت‌ها توجه نمود. محدودیت اصلی این مطالعه، حجم پایین جمعیت مورد بررسی بـود. از ایـن رو، بـا توجـه بـه دخیل بودن عوامل ژنتیکی متعدد در چـاقی، نیـاز بـه مطالعه و بررسی سایر ژن‌های مؤثر در چاقی، در کنار این پلی‌مورفیسم در افراد ایرانی احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفتـه از طـرح تحقیقـاتی شـماره‌ی ۵۲۶ اسـت کـه در دانشـگاه آزاد اسـلامی واحـد اصـفهان (خوراسـگان) تصـویب شـد. همچنـین، از همکـاری استادان و کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحـد اصـفهان (خوراسـگان) و نیز آزمایشگاه مهدیه‌ی اصفهان قدردانی می‌شود.

References

1. Hart CL, Hole DJ, Lawlor DA, Smith GD. Obesity and use of acute hospital services in participants of the Renfrew/Paisley study. J Public Health (Oxf) 2007; 29(1): 53-6.
2. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet 1997; 27(4): 325-51.
3. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, Switzerland: WHO; 1998.
4. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. J Clin Invest 1985; 76(1): 370-3.
5. Fung GJ, Steffen LM, Zhou X, Harnack L, Tang W, Lutsey PL, et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. Am J Clin

Nutr 2012; 96(1): 24-9.
6. Tamer G, Mesci B, Tamer I, Kilic D, Arik S. Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women? Endokrynol Pol 2012; 63(3): 196-201.
7. Saboori S, Hosseinzadeh MJ, Hoseini M, Yousefi Rad E. The relationship between serum level of 25- hydroxy vitamin D with anthropometric indices and some biochemical parameters in obese women. Yafteh 2012; 14(4): 71-7. [In Persian].
8. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004; 338(2): 143-56.
9. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89-90(1-5): 187-93.
10. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring) 2006; 14(4): 529-644.
11. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. Epidemiol Rev 2007; 29: 49-61.
12. Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL, Ljunggren O, Mallmin H, Kindmark A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. Eur J Endocrinol 2004; 150(3): 323-8.
13. Filus A, Trzmiel A, Kuliczkowska-Plaksej J, Tworowska U, Jedrzejuk D, Milewicz A, et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. Aging Male 2008; 11(3): 134-9.
14. Tworowska-Bardzinska U, Lwow F, Kubicka E, Laczmanski L, Jedzrzejuk D, Dunajska K, et al. The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2008; 24(9): 514-8.
15. Ochs-Balcom HM, Chennamaneni R, Millen AE, Shields PG, Marian C, Trevisan M, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. Am J Clin Nutr 2011; 93(1): 5-10.
16. Arai H, Miyamoto K, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K, et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. J Bone Miner Res 1997; 12(6): 915-21.
17. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6): 2017-29.
18. Ostadsharif M, Meamar R, Asadian M, Izadi M. Association of vitamin D receptor genotypes in sporadic and familial Parkinson's disease. J Isfahan Med Sch 2014; 32(305): 1718-27. [In Persian].
19. Sharifi K, Rostami F, Faam B, Daneshpour M, Azizi F, Hedayati M. Association of TNF-α promoter G-308A polymorphism and body mass index and other obesity effective factors in Tehran Lipid and Glucose Study. Razi j Med Sci 2011; 18(86): 39-48. [In Persian].

Journal of Isfahan Medical School
Received: 27.06.2015
Vol. 33, No. 350, 2nd Week, November 2015
Accepted: 09.10.2015

The Relationship of FokI Polymorphism in Vitamin D Receptor (VDR) Gene and Obesity

Maryam Ostadsharif PhD[1], Farzad Rashidi-Khorasgani MSc[2]

Original Article

Abstract

Background: Obesity is one of the biggest public health challenges of the century. Genetic studies show that proteins associated with vitamin D, such as vitamin D receptor (VDR) are effective in the pathogenesis of obesity. This study aimed to investigate the relationship of FokI polymorphism in VDR gene and the body mass index (BMI), as an indicator of obesity, and other risk factors.

Methods: In this case-control study, 91 patients with obesity (BMI > 30 kg/m^2) and 100 healthy controls (BMI: 18.5-24.9 kg/m^2) participated. The levels of fasting blood sugar (FBS), total cholesterol and triglyceride were measured and the BMI was determined. The genomic DNA was extracted from the peripheral blood of participants. VDR gene amplified using polymerase chain reaction (PCR) technique and FokI polymorphism was investigated via the restriction fragment lengths polymorphism (RFLP) method. The odds ratio was used to examine the relationship between the risk factors and the disease; 95% of confidence interval was used for these calculations.

Findings: The frequency of F allele of FokI polymorphism was 95.00% and 88.46%, while the frequency of f allele was 5.00% and 11.53% in control and obese groups, respectively. The difference between F and f alleles in the control and obese groups was significant (P = 0.005). In the obese group, there was no significant relationship between the levels of fasting blood sugar, total cholesterol, and triglyceride and the genotypes. In the control group, significant relationship was observed between the level of fasting blood sugar and genotypes (P = 0.010).

Conclusion: Our findings showed that protection against the obesity was conferred significantly when F allele existed. For this reason, the individuals with FF genotype in the control group had lower fasting blood sugar levels compared to the other genotypes.

Keywords: Obesity, Vitamin D receptor, Polymorphism

Citation: Ostadsharif M, Rashidi-Khorasgani F. **The Relationship of FokI Polymorphism in Vitamin D Receptor (VDR) Gene and Obesity.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(350): 1530-7

1- Assistant Professor, Department of Medical Basic Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
2- Young Researchers and Elite Club, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Maryam Ostadsharif PhD, Email: m.ostadsharif@khuisf.ac.ir