



## بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن fto با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت شهر اهواز

\*نسیم صادقی

\*دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی مولکولی - سلولی مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد

Email: nass30m20@yahoo.com

### چکیده

زمینه و هدف: چاقی، عارضه مزمنی است که با افزایش بیش از اندازه مقدار چربی در بدن تعریف می شود. چربی بیش از حد بدن، به دلیل عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی می باشد. چاقی و دیابت نوع 2، دو اختلال پیچیده با زمینه ژنتیکی قوی هستند و هر دو اختلال به طور مؤثری روی مرگومیر و ایجاد دیگر بیماری ها تأثیرگذار هستند. این پژوهش برای اولین بار به بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن fto با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت شهر اهواز می پردازد. مواد و روش: مورد شاهدهی، تعداد ۲۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 متعلق به شهر اهواز بین سال های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ که به مرکز دیابت شهر اهواز مراجعه کرده بودند. شاخص هایی مانند قد، وزن، BMI و سن در دو گروه بیماران دیابتی و شاهد (افراد سالم) با استفاده از آزمون من ویتنی استفاده شد. یافته ها: پلی مورفیسم rs16953002 A/G ژن FTO وابستگی معناداری با دیابت نوع 2 و چاقی نشان داد. ژنوتیپ های AG, GG با خطر بالاتری در افراد دیابتی و چاق در مقایسه با افراد کنترل همراه بودند. نتیجه گیری: نتایج این پژوهش نشان می دهد که این پلی مورفیسم در ژن FTO در ایجاد چاقی و دیابت نوع 2 شرکت داشته باشد. کلیدواژه: پلی مورفیسم rs16953002، ژن fto، دیابت نوع ۲، چاقی

### ۱-مقدمه

چاقی، عارضه مزمنی است که با افزایش بیش از اندازه مقدار چربی در بدن تعریف می شود. چربی بیش از حد بدن، به دلیل عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی می باشد (۱). چاقی و دیابت نوع 2، دو اختلال پیچیده با زمینه ژنتیکی قوی هستند و هر دو اختلال به طور مؤثری روی مرگومیر و ایجاد دیگر بیماری ها تأثیرگذار هستند. اخیراً با مطالعات وابستگی گسترده ژنومی یک ژن جدید مرتبط با دیابت نوع 2 و چاقی کشف شده است (۲). مهم ترین بیماری های همراه با چاقی شامل دیابت نوع دو، افزایش فشارخون، مقاومت به انسولین، ناهنجاری های ماهیچه اسکلتی و اختلالات فیزیولوژیکی به همراه انواعی از سرطان ها می باشند (۳) شیوع چاقی در زنان نسبت به مردان، بیش از دو برابر گزارش شده است؛ این امر احتمالاً به دلیل تفاوت های فیزیولوژیک و نوسانات غلظت هورمون های جنسی، کم بودن میزان مصرف انرژی پایه و کم تحرکی زنان نسبت به مردان، زایمان های متعدد و تغییرات وزنی متعاقب هر بارداری و عدم رسیدن به وزن قبلی می باشد (۴).

چاقی شانس ابتلا به دیابت نوع 2 را تا 10 برابر افزایش می دهد. عملکرد این ژن هنوز ناشناخته است اما بر اساس پیش بینی ساختار آن یک پروتئین اکسیژنازی غیر همی وابسته به 2 اگزوگلوکوتارات را کد می کند که دارای فعالیت دی متیلازی اسیدهای نوکلئیک است (۵). چندین مطالعه گسترده ژنومی نشان داده اند که پلی مورفیسم های این ژن با شاخص BMI خطر اضافه وزن در بچه ها و بزرگسالان جمعیت های اروپایی و آمریکایی ارتباط دارد این نتایج در مطالعات با تعداد بیماران کمتری در آلمان و بلژیک نیز به تأیید رسیده است (۶). تفاوت های نژادی بین جمعیت های مختلف که بیشتر زمینه ژنتیکی دارند از جمله دلایل مستعد بودن افراد به چاقی و بیماری های مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع 2 می باشد. هدف از پژوهش حاضر بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن fto با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت شهرستان اهواز می باشد.

### ۲-مواد و روش ها

در این پژوهش ابتدا محقق اقدام به انتخاب جامعه و نمونه می نماید؛ مورد شاهدهی، تعداد ۲۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع 2 متعلق به شهر اهواز بین سال های ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ که به مرکز دیابت شهر اهواز مراجعه کرده بودند، انتخاب کرده و پس از کسب مجوز کمیته اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی اهواز و رضایت نامه شخصی این افراد وارد مطالعه شدند. بیماری دیابت نوع 2 این افراد توسط پزشک مرکز دیابت به تأیید رسیده بود. همچنین ۲۵۰ نفر کنترل در این مطالعه مورد بررسی قرار داده و این افراد نیز توسط پزشک مرکز و با انجام آزمایشات مربوطه عدم ابتلا به دیابت آنها ثابت شده بود. در مورد گروه کنترل هم مشابه گروه بیمار رضایت نامه شخصی گرفته شد. در این مطالعه شاخص هایی مانند قد، وزن، BMI،



سیگاری بودن، الکلی بودن و سن در دو گروه بیماران دیابتی و شاهد (افراد سالم) با استفاده از آزمون من ویتنی استفاده شد. همچنین برای تجزیه تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS (Ver:20) استفاده شده است.

### ۳- نمونه‌گیری خون و تعیین ژنوتیپ

از هر دو گروه بیمار و کنترل مقدار 5 سی‌سی خون گرفته شد و در لوله‌های حاوی EDTA که برای جلوگیری از انعقاد خون می‌باشد ریخته شد. سپس DNA آن‌ها به روش سالتینگ اوت استخراج شد و در دمای 4 درجه سانتی‌گراد در آزمایشگاه ذخیره و نگهداری گردید. در مرحله بعد DNA این افراد با روش PCR مورد تکثیر قرار گرفت.

### ۴- یافته‌ها

ابتدا مرحله بررسی آماری داده‌ها در دو گروه متغیرهای کمی و کیفی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. برای نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کمولوگروف-اسمیرنوف که نشان می‌دهد داده‌ها نرمال می‌باشد. متغیرهای کمی شامل قد، وزن، BMI و سن در دو گروه بیماران دیابتی و افراد سالم از آزمون من ویتنی استفاده شد. همچنین متغیرهای کیفی در دو گروه بیماران دیابتی و افراد سالم (جنسیت، ورزشکار، مصرف الکل) با دیابت از آزمون کای دو استفاده گردید.

بررسی مشخصات جمعیت شناختی در دو گروه شاهد و کنترل در جدول (۲) نشان داد که تفاوت موجود در میزان BMI آن‌ها معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۱: نتایج آزمون مقایسه متغیرهای کمی در گروه بیماران دیابتی و افراد سالم

سطح معناداری	افراد سالم		بیماران دیابتی		متغیرهای کمی
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۰۱	۰/۶۵۷	۲۹/۴۱۳	۰/۹۲۷	۳۴/۲۲۷	BMI
۰/۰۱۴	۱/۰۲۱	۶۸/۵۱	۱/۱۴۷	۷۰/۸۶	وزن
۰/۰۲۱	۱/۸۵۴	۱۷۱/۸۷	۱/۲۵۴	۱۶۸/۱۶	قد

همچنین در بررسی متغیرهای کیفی و ارتباط آن با دیابت در جدول (۳) نتایج نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین جنس و دیابت و همچنین مصرف الکل با دیابت وجود ندارد. درحالی‌که در ارتباط معنی‌داری بین ورزشکار بودن و عدم بروز دیابت در مطالعه نشان داده شد.

جدول ۲: نتایج آزمون متغیرهای کیفی با دیابت

سطح معناداری	نسبت دیابتی	گروه‌ها
۰/۰۶۶	۰/۳۴	مرد
	۰/۱۴	زن
۰/۰۹۴	۰/۲۲	غیرالکلی
	۰/۵۱	الکلی
۰/۰۰۱	۰/۱۷	ورزشکار
	۰/۴۳	غیر ورزشکار

یافته‌های جدول (۳)، نتایج بررسی آلل‌های مختلف بیانگر وجود آلل GG در ۶۸٪ از افراد دیابتی بود درحالی‌که این آلل در ۵۲٪ افراد غیر دیابتی مشاهده شد که آنالیز آماری نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار در این رابطه می‌باشد. به‌طور مشابه ای تفاوت معنی‌داری بین شیوع آلل GA در افراد دیابتی (۱۹٪) و افراد غیر دیابتی (۴۷٪) مشاهده شد. آلل AA فقط در ۳٪ افراد دیابتی و ۷٪ افراد غیر دیابتی مشاهده شد.

جدول ۳: نتایج آزمون برابری نسبت آلل‌های پلی مورفیسم rs16953002 در بیماران دیابتی‌ها و افراد سالم

سطح معناداری	نسبت افراد سالم	نسبت بیماران دیابتی	ژنوتیپ
۰/۰۰۹	۰/۰۷	۰/۰۳	AA
۰/۰۰۷	۰/۵۲	۰/۶۶	GG



۰/۰۰۱	۰/۴۷	۰/۱۹	GA
-------	------	------	----

#### ۵- نتیجه گیری

این پژوهش باهدف بررسی ارتباط پلی مورفیسم rs16953002 ژن fto با دیابت نوع ۲ و چاقی در جمعیت شهر اهواز انجام شد. نتایج نشان داد که شاخص BMI برای افراد بیمار ۳۴/۲۲۷ و انحراف معیار ۰/۹۲۷ و برای افراد سالم ۲۹/۴۱۳ و انحراف معیار ۰/۶۵۷ با سطح معناداری ۰/۰۰۱ تفاوت معناداری بین این دو گروه از نظر شاخص BMI بود. همچنین از نظر سن با دیابت نوع دو رابطه معناداری به دست آمد. در این پژوهش شاخص های قد و وزن رابطه معناداری با بیماری دیابت نوع ۲ نشان ندادند. بین فعالیت ورزشی و بیماری دیابت نوع ۲ ارتباط معناداری در این پژوهش به دست آمد حال آنکه بین پلی مورفیسم دیگر این ژن (rs8050136) و دیابت در جمعیت اهواز که فعالیت ورزشی دارند ارتباطی پیدا نشد. در رابطه با شاخص های الکلی بودن و جنسیت در ارتباط با بیماری دیابت نوع ۲ در این پژوهش رابطه معنادار پیدا نشد. در این پژوهش ژنوتیپ GG و GA پلی مورفیسم re16953002 به ترتیب با ۰/۰۰۷ و ۰/۰۰۱ رابطه معناداری با دیابت نوع ۲ نشان دادند اما در رابطه با شاخص BMI ژنوتیپ های GG و AA رابطه معنادار نشان دادند. همراهی پیچیده ژنتیکی ژن FTO نقش این ژن را در همئوستاز انرژی نشان داد که آن را به عنوان یک فاکتور کلیدی که اختلالات پیچیده ای مانند دیابت و چاقی را متأثر می سازد مطرح می نماید. در این پژوهش ارتباط بین پلی مورفیسم rs16953002 ژن FTO را با دیابت نوع ۲ و چاقی در یک پژوهش بیماران دیابتی و افراد سالم مورد ارزیابی قرار داده ایم و این موضوع به تأیید رسید که ژنوتیپ هموزیگوت GG و هتروزیگوت GA با دیابت نوع ۲ ارتباط دارند همچنین ژنوتیپ های هموزیگوت AA و GG با چاقی در ارتباط هستند؛ نتایج این پژوهش با نتایج بسیاری از پژوهش های که در کشورهای مختلف انجام شده است همسو می باشد. در پژوهش سکوتری و همکاران (۲) در مورد پلی مورفیسم rs9940128 A/G ژن FTO ارتباط معنادار آن با دیابت نوع ۲ نشان داده شد. ژنوتیپ GG این پلی مورفیسم خطر بالاتری را برای ابتلای افراد به دیابت نوع ۲ دارد؛ که به یافته های مطالعاتی که در جمعیت های چین و مالی به دست آمده است شبیه است. همچنین در تحقیقی که در ژاپن (۹) انجام شد ارتباط معنادار پلی مورفیسم مورد نظر با چاقی پیدا شد.

#### ۶- تشکر و قدردانی

از کسانی که من را در انجام این پژوهش یاری کرده اند سپاس و قدردانی می کنم.

#### ۷- منابع

- 1- Sidik SM, Rampal L. The prevalence and factors associated with obesity among adult women in Selangor, Malaysia. *Asia Pac Fam Med*. 2009; 8(1):2-3.
- 2- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS genetics*. 2007; 3:1200-1210. Epub 2007.
- 3- Gill T. Epidemiology and health impact of obesity: an Asia Pacific perspective. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006; 15(Suppl):3-14.
- 4- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94. Epub 2007.
- 5- Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *Journal of human genetics*. 2008;53(6):546-53. Epub 2008.
- 6- 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 (Silver Spring)*. 2008;16(9):2187-9. Epub 2008.
- 7- Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007;318(5855):1469-72. Epub 2007.
- 8- Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Jama*. 2009;301(20):2129-40. Epub 2009.
- 9- McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE, Marmot MG. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in south Asians and Europeans. *Diabetologia*. 1992;35(8):785-91. Epub 1992.



## An Algorithm for Solving the Reverse-Convex Programming

J. Sadeghi, H. Mohebi

Department of Mathematics, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, E-mail:  
sadeghijavad13@yahoo.com

Department of Mathematics, Mahani Mathematical Research Center, Shahid Bahonar University, Kerman,  
hmohebi@uk.ac.ir

**Abstract.** The objective of this paper is to find a method for solving the problem  $\min f(x) \text{ s.t. } g(x) \leq 0, h(x) \geq 0, x \in X$ . Where the functions  $f: R^n \rightarrow R$  and  $g: R^n \rightarrow R$  are convex,  $h: R^n \rightarrow R$  is a convex along rays function and  $X$  is a convex compact subset of  $R^n$ . In this paper, we use the abstract convexity of the function  $f$  and find the functions  $f_i: R^n \rightarrow R, i \in I$  such that  $f(x) = \sup_{i \in I} \{f_i(x)\}$ , where  $I$  is some index set. At the end, by use of this functions, we present a method for solving the problem  $\min f(x) \text{ s.t. } g(x) \leq 0, h(x) \geq 0, x \in X$ . At the end the proposed algorithm is coded by MATLAB language and is evaluated by some examples.

**Keywords:** optimization, reverse-convex programming, reverse-convex constraint, abstract convexity, non-convex optimization, generalized cutting plane method, non-linear programming