



Research Article

## Association Study of rs1421085 and rs9939609 in *FTO* Gene with Gestational Diabetes in the Arak City

Parnian Hekmatpou<sup>1</sup>, Maryam Ghanbari<sup>2</sup>, Milad Gholami<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Department of Microbial Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

\* **Corresponding author:** Milad Gholami, Department of Biochemistry and Genetics, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: [mtu.q220@gmail.com](mailto:mtu.q220@gmail.com)

DOI: [10.21859/JArakUniMedSci.27.1.46](https://doi.org/10.21859/JArakUniMedSci.27.1.46)

### How to Cite this Article:

Hekmatpou P, Ghanbari M, Gholami M. Association Study of rs1421085 and rs9939609 in *FTO* Gene with Gestational Diabetes in the Arak City. *J Arak Uni Med Sci.* 2024;27(1): 46-52. DOI: [10.21859/JArakUniMedSci.27.1.46](https://doi.org/10.21859/JArakUniMedSci.27.1.46)

Received: 21.12.2023

Accepted: 20.02.2024

### Keywords:

Gestational diabetes;

*FTO*;

Gene;

rs9939609;

rs1421085

© 2024 Arak University of Medical Sciences

### Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes is defined as hyperglycemia with onset or first diagnosis during pregnancy, with a lower frequency than general diabetes. Overweight and obesity, old age at the time of pregnancy, previous history of gestational diabetes, family history of type 2 diabetes, and race are risk factors for gestational diabetes. Recently, the relationship between two polymorphisms (rs9939609 and rs1421085) of Fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene and the risk of gestational diabetes has been investigated in some studies with conflicting results. Therefore, our aim of the present study was to investigate the association study of rs1421085 and rs9939609 of the *FTO* gene on gestational diabetes.

**Methods:** In this case-control study, five cc of peripheral blood was collected from 100 cases with gestational diabetes and 116 control pregnant women from Taleghani Hospital in Arak, and then DNA was extracted. After designing the specific primers, the genotypes were determined by the Tetra ARMS-PCR method. Demographic information was compared with genotypes between the two groups were compared using SNPSTAT software.

**Results:** A significant correlation was observed between obesity, BMI before and during pregnancy, HbA1c, FBS, cholesterol, and triglyceride levels among mothers with gestational diabetes compared to healthy pregnant mothers  $P = 0.0001$ . According to data analysis, there was no significant association between rs1421085 and rs9939609 of the *FTO* gene with gestational diabetes.

**Conclusions:** Considering the conflicting results between the association of *FTO* gene polymorphisms with gestational diabetes, to better identify and understand the pathogenesis of the disease, more studies with a higher number of samples and more racial groups are needed. In the future, identifying the profile and locations of genetic susceptibility to gestational diabetes can be used in the patient's management.

## بررسی همراهی rs1421085 و rs9939609 در ژن FTO با دیابت دوران بارداری در شهر اراک

پرنیان حکمت‌پو<sup>۱</sup>، مریم قنبری صفری<sup>۲</sup>، میلاد غلامی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

<sup>۲</sup> گروه بیوتکنولوژی میکروبی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران

<sup>۳</sup> گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

\* نویسنده مسئول: میلاد غلامی، گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

ایمیل: [mtu.q220@gmail.com](mailto:mtu.q220@gmail.com)

DOI: 10.21859/JArakUniMedSci.27.1.46

چکیده	تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۹/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۱
<p><b>مقدمه:</b> دیابت بارداری به عنوان هایپرگلیسمی با شروع یا اولین تشخیص در دوران بارداری، با فراوانی کمتر از دیابت عمومی تعریف می‌شود. اضافه وزن و چاقی، سن بالا در زمان باروری، سابقه قبلی دیابت بارداری، سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و نژاد، از عوامل خطر دیابت بارداری است. اخیراً ارتباط بین دو پلی‌مورفیسم ژن FTO (rs9939609، rs1421085) و خطر دیابت بارداری در مطالعات با نتایج متناقض بررسی شده است. هدف ما از مطالعه حاضر، بررسی همراهی ژنتیکی دو rs9939609 و rs1421085 از ژن FTO بر روی دیابت بارداری بود.</p> <p><b>روش کار:</b> در این مطالعه موردی-شاهدی، خون محیطی به میزان ۵ سی‌سی از ۱۰۰ فرد مبتلا به دیابت بارداری و ۱۱۶ خانم باردار شاهد از بیمارستان طالقانی شهر اراک اخذ و سپس DNA استخراج شد. پس از طراحی پرایمرهای اختصاصی، با روش Tetra ARMS-PCR ژنوتیپ‌ها را مشخص شد. اطلاعات دموگرافیک و ژنوتیپ‌ها بین دو گروه با استفاده از نرم‌افزار SNPSTAT مقایسه شد.</p> <p><b>یافته‌ها:</b> همراهی معنی‌داری <math>P = ۰/۰۰۰۱</math> بین شاخص‌های چاقی، BMI (Body mass index) قبل و حین بارداری، سطوح HbA1c، FBS، کلاسترول، تری‌گلیسرید در بین مادران مبتلا به دیابت بارداری نسبت به مادران باردار سالم مشاهده شد. با توجه به تجزیه و تحلیل داده‌ها، همراهی معنی‌داری بین دو rs9939609 و rs1421085 از ژن FTO با دیابت دوران بارداری مشاهده نشد.</p> <p><b>نتیجه‌گیری:</b> با توجه به نتایج متناقض بین همراهی پلی‌مورفیسم‌های ژن FTO با دیابت بارداری جهت شناسایی و درک بهتر پاتوژنز بیماری مطالعات بیشتری با تعداد نمونه بالاتر و گروه‌های نژادی بیشتر نیاز است. با شناسایی پروفایل و جایگاه‌های استعداد دهنده ژنتیکی به دیابت بارداری در آینده می‌توان جهت مدیریت بیماران استفاده کرد.</p>	واژگان کلیدی: دیابت بارداری؛ ژن؛ FTO؛ rs9939609 rs1421085
تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.	

ارجاع: حکمت‌پو پرنیان، قنبری صفری مریم، غلامی میلاد. بررسی همراهی rs1421085 و rs9939609 در ژن FTO با دیابت دوران بارداری در شهر اراک. مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک ۱۴۰۳؛ ۲۷ (۱): ۴۶-۵۲.

### مقدمه

دیابت، یک بیماری هتروژن است که با هایپرگلیسمی به دلیل کمبود مطلق یا نسبی در تولید یا عملکرد انسولین مشخص می‌شود. فدراسیون بین‌المللی دیابت، شیوع کلی دیابت را در سال ۲۰۱۱، ۳۶۶ میلیون نفر تخمین زده است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۱).

دیابت، نوعی اختلال متابولیک است که در آن بیماران از سطوح بالای قند خون رنج می‌برند، زیرا بدن آن‌ها به انسولین ناکافی پاسخ نمی‌دهد یا تولید ناکافی می‌کند. به طور کلی سه نوع دیابت وجود دارد: دیابت نوع ۱، نوع ۲ و دیابت بارداری. در شرایط مزمن، دیابت می‌تواند منجر به آسیب

طولانی‌مدت اختلالات عملکردی و نارسایی اندام‌های مختلف به ویژه چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب، قلب و عروق شود. برخی از عوارض معمول دیابت شامل: رتینوپاتی، نارسایی کلیه، اختلالات پای دیابتی و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود (۲).

هایپرگلیسمی در دوران بارداری، معمولاً پس از تولد برطرف می‌شود و بیش از ۵۰ سال است که شناخته شده است. دیابت بارداری در حال حاضر شایع‌ترین عارضه پزشکی بارداری است و شیوع هایپرگلیسمی تشخیص داده نشده و دیابت عمومی در زنان جوان در حال افزایش است. اضافه وزن و چاقی مادر، سن بالا در زمان باروری، سابقه قبلی دیابت بارداری، سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲ و قومیت از عوامل خطر اصلی دیابت بارداری

rs9939609 و rs17817449 (T/A) بیش از بقیه مطالعه شده‌اند و نیز دارای بیشترین همراهی هستند (۱۳).

چندین مطالعه نشان داده‌اند که برخی از انواع ژنتیکی در ژن *FTO* می‌تواند در خطر ابتلا به دیابت بارداری نقش داشته باشد (۱۴). شواهد نشان می‌دهد که ممکن است همراهی بین پلی‌مورفیسم‌های rs9939609، rs8050136 و rs1421085 ژن *FTO* با خطر دیابت بارداری وجود داشته باشد. چندین مطالعه موردی-شاهدی همراهی بین این پلی‌مورفیسم‌ها و خطر دیابت بارداری را ارزیابی کرده‌اند (۱۵). علاوه بر آن، در سال ۲۰۱۷ مطالعه بر روی مجموعاً ۲۵۲ خانم مبتلا به دیابت بارداری و سالم جهت بررسی همراهی rs1421085 از ژن *FTO* همراهی معناداری را بین این پلی‌مورفیسم و بیماری نشان نداد (۱۶). همچنین ۱۶۸ خانم باردار مبتلا به دیابت بارداری و سالم در سال ۲۰۱۷ دیدگاه همراهی بین rs9939609 از ژن *FTO* با دیابت بارداری بررسی شدند که نتایج حاکی از عدم همراهی معنادار این پلی‌مورفیسم با دیابت بارداری است (۱۷).

با این حال مطالعات ژنتیکی بر روی دیابت بارداری در ایران اندک بوده و همراهی دو پلی‌مورفیسم rs1421085 و rs9939609 با دیابت بارداری در ایران بررسی نشده است. با توجه به نتایج مطالعات متناقض قبلی، هدف از مطالعه حاضر، بررسی همراهی دو پلی‌مورفیسم rs1421085 و rs9939609 از ژن *FTO* با دیابت دوران بارداری در جمعیت خانم‌های باردار شهر اراک بود.

## روش کار

**جمع آوری نمونه‌ها:** مطالعه حاضر یک پژوهش از نوع موردی-شاهدی است که توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی- واحد تهران شمال تأیید شده است (IR.IAU.TNB.REC.1401.011). پس از اخذ رضایت‌نامه از افراد مورد مطالعه و تکمیل پرسش‌نامه، خون محیطی به میزان ۵ سی‌سی از ۱۰۰ فرد مبتلا به دیابت بارداری و ۱۱۶ خانم باردار (گروه شاهد) پس از تشخیص متخصصین زنان و زایمان از بیمارستان اختصاصی زنان و زایمان طالقانی شهر اراک که از دیدگاه سنی و قد با نمونه‌های بیمار همسان شدند، در لوله‌های EDTA جمع‌آوری شد. مواردی وارد مطالعه شدند که سابقه دیابت نوع I، نوع II، پره اکلیمپسی، فشارخون، اختلالات کاردیووسکولار، سرطان، سابقه سقط، سابقه عفونت مزمن، سابقه بیماری‌های اتوایمیون و التهابی، مصرف داروهای اعصاب و روان، سابقه بیماری کلیوی، سابقه بیماری کبدی، سابقه اختلالات هورمونی به ویژه تیروئیدی و پاراتیروئیدی، سابقه دریافت خون و سندرم تخمدان چند کیستی نداشتند. نمونه‌ها تا زمان استخراج در دمای ۷۰- درجه نگهداری شدند.

**تعیین ژنوتیپ‌ها:** DNA با استفاده از کیت استخراج آناسل (lot N: EI0032) تولید ایران استخراج شد. تعیین کیفیت DNA استخراجی با استفاده از روش الکتروفورز ژل آگاروز ۱ درصد و روش اسپکتروفوتومتری صورت گرفت. پرایمرهای اختصاصی جهت دو rs1421085 و rs9939609 با استفاده از سایت BatchPrimer3 طراحی و با استفاده از سایت Primer-blast و الیگوانالایزر بررسی شدند (جدول ۱).

هستند. تشخیص معمولاً با استفاده از آزمایش تحمل گلوکز خوراکی انجام می‌شود. اصلاح رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی، درمان‌های اولیه برای دیابت بارداری هستند، اما از درمان دارویی، معمولاً انسولین، زمانی استفاده می‌شود که نرموگلیسمی (قند خون طبیعی) به دست نیاید. داروهای خوراکی کاهش دهنده قندخون، عمدتاً متفورمین و گلی‌بن‌کلامید (گلیپورید) نیز در برخی کشورها استفاده می‌شود. دیابت بارداری، خطر عوارض طولانی‌مدت از جمله چاقی، اختلال در متابولیسم گلوکز و بیماری قلبی-عروقی را در مادر و نوزاد افزایش می‌دهد (۳).

تعیین عوامل زمینه‌ای که منجر به ایجاد دیابت بارداری می‌شوند دشوار است و ممکن است ترکیبی از عوامل مختلف محیطی، ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی را شامل شود. تعداد فزاینده‌ای از شواهد به همراهی بین ژنتیک و دیابت بارداری اشاره می‌کند. مطالعات نشان داده است که تقریباً هر خانمی که در بارداری اول با دیابت بارداری تشخیص داده می‌شود، در بارداری‌های بعدی احتمال ابتلا به دیابت بارداری افزایش می‌یابد (۴). ژن‌های مختلفی از جمله *IGF2BP2* همراهی خود را با بیماری دیابت بارداری نشان داده است (۵). *FTO* یا ژن همراه با توده چربی و چاقی و *IGF2BP2* جایگاه‌های ژنتیکی همراه با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و همچنین درگیر شدن در متابولیسم لیپیدها و کربوهیدرات‌ها هستند (۶). برخی از واریانت‌های ژنتیکی در ژن *FTO* همراهی خود را با خطر ابتلا به دیابت بارداری و انواع دیگر دیابت نشان داده است (۷). چاقی، یکی از عوامل خطر اصلی برای دیابت بارداری است که نشان می‌دهد این دو بیماری ممکن است عوامل مشترک ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی را داشته باشند، که نشان می‌دهد پلی‌مورفیسم‌های ژن *FTO* ممکن است با دیابت بارداری نیز همراهی داشته باشد (۸).

ژن *FTO* بر روی کروموزوم 16q12.2 قرار دارد و نقش مهمی در ایجاد چاقی ایفا می‌کند. همچنین نقش مهمی در ایجاد مقاومت به انسولین و T2DM از طریق تأثیر آن بر چاقی و شاخص توده بدنی دارد (۹). *FTO* دارای طول ۴۱۰۵۰۹ جفت باز است و شامل ۹ اگزون و چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی است. سطوح بالایی از بیان *FTO* به ویژه در هیپوتالاموس مغز یافت می‌شود، که نقش مهمی در کنترل هموستاز انرژی و رفتار خوردن ایفا می‌کند، و این یافته نقش احتمالی *FTO* در فرایند چاقی را نشان می‌دهد (۱۰). همچنین این امر بیانگر این موضوع است که *FTO* در تنظیم وزن بدن درگیر بوده و استعدادپذیری افراد به بیماری دیابت را از طریق چاقی که با شاخصی به نام BMI (Body mass index) سنجیده می‌شود را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱).

چندین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن *FTO* مانند rs9939609، rs17817449، rs8050136، rs1477196، rs6499640، rs16953002، rs11075995، rs1121980 و وجود دارد که همراهی آن‌ها با دیابت و چاقی (۱۲) مشخص شده است. ژن *FTO* بسیار پلی‌مورف (چندشکلی) است و مطالعات موردی-شاهدی نشان داده‌اند که چندین پلی‌مورفیسم این ژن با چاقی یا فنوتیپ‌های چاقی نظیر BMI بالا همراه است. در بین این اشکال مختلف ژن *FTO*، پلی‌مورفیسم‌های rs8050136 (A/C)، rs1421085 (T/C)، (T/C)

جدول ۱. پرایمرهای اختصاصی جهت دو rs1421085 و rs9939609 ژن FTO

Primer / Allel	Sequence	Size
rs1421085 FTO-FI <sup>1</sup> /T allel	5' TAGCAGTTCAGGTCCTAAGGCATTAT3'	204
rs1421085 FTO-RI <sup>2</sup> /C allel	5'ACAAATTCTCATCAGACACTTAATCACTG3'	296
rs1421085 FTO-FO <sup>3</sup>	5'TTTAGGTTGTAATGAAGTTTATAGGCCTC3'	446
rs1421085 FTO-RO <sup>4</sup>	5'ATCAGGTTAAATAAATGCTTCTGGACAG3'	
rs9939609 FTO99FO	5'AGTTCAGTCATTTTGGACAGC3'	429
rs9939609 FTO99RO	5'AGCCTCTCTACCATCTTATGTC3'	
rs9939609 FTO99FI/ A allel	5'CCTTGGCAGCTGCTGAATATA3'	194
rs9939609 FTO99RI/ T allel	5'GAGACTATCCAAGTGCATCTCA3'	278

1-Forward Inner, 2- Reverse Inner, 3- Forward Outer, 4- Reverse Outer

۰/۱۲ است. فراوانی ژنوتیپ TA در گروه بیماران ۰/۴۲ و در گروه شاهد ۰/۵ است. فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیماران ۰/۳۸ و در گروه شاهد ۰/۳۸ است. همراهی معنی داری بین فراوانی آللی و ژنوتیپی بین گروه بیماران و افراد شاهد مشاهده نشد. همراهی معنی داری در مدل های مختلف غالب، مغلوب و هم غالب بین rs9939609 در افراد مبتلا و شاهد مشاهده نگردید (جدول ۳).

جدول ۲. اطلاعات دموگرافیک و پاراکلینیکی

P	میانگین (گروه کنترل = ۱۰۰)	میانگین (گروه شاهد = ۱۱۶)
سن	۰/۷۳	۳۲/۱۵ - ۳۱/۸۸
سن اولین بارداری	۰/۳۴	۲۴/۲۲ - ۲۳/۶۶
سن ازدواج	۰/۳۶	۲۲/۶۷ - ۲۲/۱۸
BMI <sup>۱</sup> قبل از بارداری	< ۰/۰۰۰۱	۲۳/۸۱ - ۲۵/۳۰
BMI حین بارداری	< ۰/۰۰۰۱	۲۵/۷۳ - ۲۷/۹۴
فشارخون سیستولی	۰/۲۰	۱۱/۴۵ - ۱۱/۶۳
فشارخون دیاستولی	۰/۳۹	۶/۷۵ - ۶/۸۸
HbA1c <sup>۲</sup>	< ۰/۰۰۰۱	۳/۳۴ - ۶/۵۷
FBS <sup>۳</sup>	< ۰/۰۰۰۱	۸۴/۱۵ - ۹۰/۵۲
کلسترول	< ۰/۰۰۰۱	۰/۲۵ - ۰/۶۰
تری گلیسرید	< ۰/۰۰۰۱	۰/۲۹ - ۰/۶۰
قد	۰/۳۹	۱۶۴/۱ - ۱۶۳/۵
وزن	< ۰/۰۰۰۱	۶۶/۷۸ - ۷۷/۷۶
ورزش	۰/۸۱	۰/۰۸ - ۰/۱
تعداد فرزندان	۰/۸۰	۱/۵۶ - ۱۶۰
چاقی	۰/۱۳	۰/۴۰ - ۰/۵۸
GDM1 <sup>۴</sup> قند ناشتا و یک ساعت بعد (آزمایش GTT)	< ۰/۰۰۰۱	۱۲۸/۳ - ۱۵۳/۷
GDM2 قند دو ساعت بعد (آزمایش GTT)	< ۰/۰۰۰۱	۸۵/۰۲ - ۱۶۰/۳

1-Body mass index, 2- hemoglobin A1C, 3- Fasting blood sugar, 4- Gestational diabetes mellitus

**آنالیز ژنوتایپ rs1421085** مطالعه حاضر در تعادل هاردی واینبرگ است. فراوانی آلل T در گروه بیماران ۰/۶۲ (۱۲۴) و در گروه شاهد ۰/۶۶ (۱۵۲) و فراوانی آلل C در گروه بیماران ۰/۳۸ (۷۶) و در گروه شاهد ۰/۳۴ (۸۰) به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ CC در گروه بیماران ۰/۱۸ و در گروه شاهد ۰/۱۲ است. فراوانی ژنوتیپ TC در گروه بیماران ۰/۴ و در گروه شاهد ۰/۴۵ به دست آمد. فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیماران ۰/۴۲ و در گروه شاهد ۰/۴۳ بود. همراهی معنی داری بین فراوانی آللی و ژنوتیپی بین گروه بیماران و افراد شاهد مشاهده نشد. همچنین همراهی معنی داری در مدل های مختلف غالب، مغلوب و هم غالب بین rs1421085 در افراد مبتلا و شاهد مشاهده نشد (جدول ۴).

سپس ژنوتیپها را با روش Tetra ARMS PCR مشخص کردیم. جهت واکنش زنجیره ای پلیمرز rs1421085 و rs9939609 از ۱۰ مایکرولیتر Master Mix آمپلیکون دانمارک (ID:5200350-1250)، ۱۲ مایکرولیتر آب، ۱ مایکرولیتر پرایمر Reverse و به همین مقدار Forward استفاده شد.

واکنش PCR جهت rs9939609 توسط دستگاه ترموسایکلر طبق شرایط ۹۵ درجه سانتی گراد (۳۳ ثانیه)، ۵۴ درجه سانتی گراد (۴۰ ثانیه) و ۷۲ درجه سانتی گراد (۴۵ ثانیه) برای ۳۵ سیکل انجام شد. همچنین واکنش PCR جهت rs1421085 توسط دستگاه ترموسایکلر طبق شرایط ۹۵ درجه سانتی گراد (۴۰ ثانیه)، ۵۲ درجه سانتی گراد (۵۰ ثانیه) و ۷۲ درجه سانتی گراد (۵۰ ثانیه) برای ۳۵ سیکل انجام شد. الکتروفورز محصولات rs9939609 و rs1421085 با ژل آگارز ۲ درصد انجام شد. جهت تأیید نتایج ژنوتیپینگ ۱۰ درصد از نمونه ها به صورت تصادفی مجدداً تعیین ژنوتیپ شدند.

**آنالیز آماری:** اطلاعات دموگرافیک با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ (version 27 IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون Mann-Whitney U مقایسه شد. ژنوتیپ های افراد بیمار با گروه شاهد با استفاده از نرم افزار SNPSTAT مقایسه گردید. میزان معناداری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته ها

**اطلاعات دموگرافیک:** همراهی معنی داری بین شاخص های چاقی، BMI قبل و حین بارداری، سطوح HbA1c، FBS، کلسترول، تری گلیسرید در بین مادران مبتلا به دیابت بارداری نسبت به مادران شاهد مشاهده شد (جدول ۲).

## نتایج حاصل از بررسی rs1421085 و rs9939609 در ژن

**FTO** برای پلی مورفیسم rs9939609 سه نوع ژنوتیپ مشاهده شد AA,TA,TT: قطعه حاوی ژنوتیپ T، 278 جفت نوکلئوتید و طول قطعه حاوی ژنوتیپ A، 194 جفت نوکلئوتید و قطعه full product حاوی 429 جفت نوکلئوتید است (شکل ۱-الف). برای پلی مورفیسم rs1421085 ۳ نوع ژنوتیپ مشاهده شد TT,CC,TC: طول قطعه حاوی ژنوتیپ T، 204 جفت نوکلئوتید و طول قطعه حاوی ژنوتیپ C، 296 جفت نوکلئوتید و قطعه full product واجد 446 جفت نوکلئوتید است (شکل ۱-ب).

## آنالیز ژنوتایپ rs9939609 مطالعه حاضر در تعادل هاردی واینبرگ

است. فراوانی آلل T در گروه بیماران ۰/۵۹ (۱۱۸) و در گروه شاهد ۰/۶۳ (۱۴۶) است. فراوانی آلل A در گروه بیماران ۰/۴۱ (۸۲) و در گروه شاهد ۰/۳۷ (۸۶) است. فراوانی ژنوتیپ AA در گروه بیماران ۰/۲ و در گروه شاهد

جدول ۳. وضعیت همراهی rs9939609 بر اساس مدل‌های مختلف

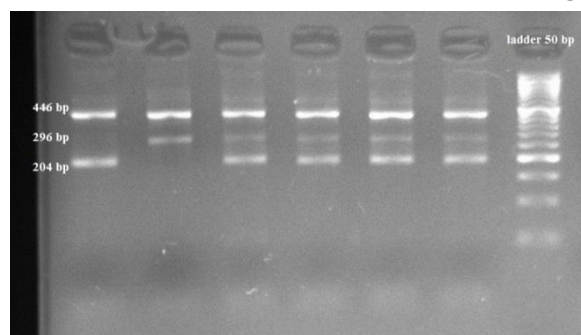
مدل	ژنوتیپ	شاهد (درصد)	کنترل (درصد)	OR (95% CI)	P
هم غالب	T/T	۳۸ (۳۸)	۴۴ (۳۷/۹)	۱/۰۰	۰/۲۴
	A/T	۴۲ (۴۲)	۵۸ (۵۰)	۱/۱۹ (۰/۶۶ - ۲/۱۵)	
	A/A	۲۰ (۲۰)	۱۴ (۱۲/۱)	۰/۶۰ (۰/۲۷ - ۱/۳۶)	
غالب	T/T	۳۸ (۳۸)	۴۴ (۳۷/۹)	۱/۰۰	۰/۹۹
	A/T-A/A	۶۲ (۶۲)	۷۲ (۶۲/۱)	۱/۰۰ (۰/۵۸ - ۱/۷۴)	
مغلوب	T/T-A/T	۸۰ (۸۰)	۱۰۲ (۸۷/۹)	۱/۰۰	۰/۱۱
	A/A	۲۰ (۲۰)	۱۴ (۱۲/۱)	۰/۵۵ (۰/۲۶ - ۱/۱۵)	
بیش از حد غالب	T/T-A/A	۵۸ (۵۸)	۵۰ (۵۰)	۱/۰۰	۰/۲۴
	A/T	۴۲ (۴۲)	۵۰ (۵۰)	۱/۳۸ (۰/۸۱ - ۲/۳۷)	

### بحث

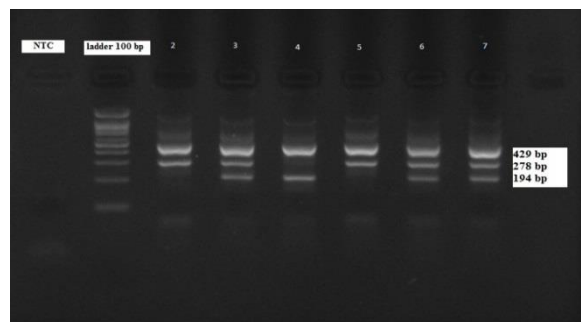
دیابت بارداری به عنوان وجود سطوح بالای گلوکز خون با شروع، یا تشخیص برای اولین بار در طول بارداری، در نتیجه افزایش مقاومت به انسولین تعریف می‌شود. دیابت بارداری ممکن است با اختلال در تنظیم عملکرد سلول‌های  $\beta$  پانکراس و یا با تغییر هورمون‌های ترشح شده بارداری و پپتیدهای همراه با هموستاز گلوکز ایجاد شود. ممکن است از هر ۵ بارداری، یک مورد را تحت تأثیر قرار دهد که منجر به عوارض پری‌ناتال و پیامدهای نامطلوب نوزادی و خطر بالای صدمات متابولیک و قلبی-عروقی مزمن در مادر و فرزندان شود. در حال حاضر، تشخیص دیابت بارداری بر اساس ارزیابی هموستاز گلوکز در مراحل پایانی بارداری است (۱۸).

بسیاری از فرزندان دختر که در دوران بارداری در معرض دیابت مادر قرار می‌گیرند، در سنین باروری دچار چاقی و دیابت از جمله دیابت بارداری می‌شوند. اگرچه در ایالات متحده اکثر زنان مبتلا به دیابت بارداری، چاق هستند، این مسأله نه تنها نشان‌دهنده شرایط مقاومت به انسولین است، بلکه به دلیل ناتوانی در حفظ قند خون طبیعی در طول بارداری، نقص در عملکرد سلول‌های  $\beta$  پانکراس را نیز دارند. در اوایل بارداری، افزایش مقاومت به انسولین مادر ممکن است به تغییر عملکرد جفت و همچنین افزایش دسترسی جنین جفتی به مواد مغذی در اواخر بارداری همراه باشد. در دوران بارداری، زنان چاق مواد مغذی بیشتری را در اختیار جنین قرار می‌دهند که در نتیجه رشد جفت در اوایل بارداری و رشد جسمی، به‌ویژه بافت چربی جنین در اواخر بارداری افزایش می‌یابد (۱۹، ۲۰).

### الف



### ب



شکل ۱. الف- الکتروفورز محصولات PCR پلی‌مورفیسم rs9939609 (ب) و rs1421085 ژن FTO با استفاده از ژل آگارز ۲٪. ردیف اول سمت راست، نشان‌دهنده مارکر با طول ۵۰bp می‌باشد. مارکر شکل شماره ب نشان‌دهنده مارکر با اندازه ۱۰۰ bp می‌باشد. چاهک NTC کنترل منفی است.

جدول ۴. وضعیت همراهی rs1421085 بر اساس مدل‌های مختلف

مدل	ژنوتیپ	شاهد (درصد)	کنترل (درصد)	OR (95% CI)	P
Codominant	T/T	۴۲ (۴۲)	۵۰ (۴۳/۱)	۱/۰۰	۰/۴۵
	T/C	۴۰ (۴۰)	۵۲ (۴۴/۸)	۱/۰۹ (۰/۶۱ - ۱/۹۵)	
	C/C	۱۸ (۱۸)	۱۴ (۱۲/۱)	۰/۶۵ (۰/۲۹ - ۱/۴۷)	
Dominant	T/T	۴۲ (۴۲)	۵۰ (۴۳/۱)	۱/۰۰	۰/۸۷
	T/C-C/C	۵۸ (۵۸)	۶۶ (۵۶/۹)	۰/۹۶ (۰/۵۶ - ۱/۶۴)	
Recessive	T/T-T/C	۸۲ (۸۲)	۱۰۲ (۸۷/۹)	۱/۰۰	۰/۲۲
	C/C	۱۸ (۱۸)	۱۴ (۱۲/۱)	۰/۶۳ (۰/۲۹ - ۱/۳۳)	
Overdominant	T/T-C/C	۶۰ (۶۰)	۶۴ (۵۵/۲)	۱/۰۰	۰/۴۷
	T/C	۴۰ (۴۰)	۵۲ (۴۴/۸)	۱/۲۲ (۰/۷۱ - ۲/۱۰)	



تفاوت معنی‌داری را بین بیماران و گروه شاهد نشان نداد، البته این پلی‌مورفیسم قبلاً همراهی خود را با دیابت نوع ۲ نشان داده بود (۲۸).

در سال ۲۰۰۹ بررسی همراهی بین rs9939609 از ژن *FTO* با دیابت بارداری همراهی معنی‌داری را با این بیماری نشان داد (۲۹). پژوهشی در سال ۲۰۱۴ بر روی ۴۵ خانم باردار مبتلا به دیابت بارداری را به همراه ۲۵ خانم باردار سالم از دیدگاه همراهی بین rs9939609 از ژن *FTO* و دیابت بارداری بررسی کرد که نتایج حاکی از همراهی معنادار این پلی‌مورفیسم با دیابت بارداری بود (۳۰).

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر نیز همراهی دو rs1421085 و rs9939609 در ژن *FTO* در خانم‌های باردار مبتلا به دیابت بارداری برای اولین بار در ایران بررسی شد که همراهی معنی‌داری بین این دو پلی‌مورفیسم و دیابت بارداری مشاهده نشد که با برخی از مطالعات قبلی همخوانی داشت. البته در مطالعه حاضر همراهی معنی‌داری بین شاخص‌های چاقی، BMI قبل و حین بارداری، سطوح HbA1c، FBS، کلاسترول، تری‌گلیسرید در بین مادران مبتلا به دیابت بارداری نسبت به مادران شاهد مشاهده شد، این نتایج نیز با مطالعات قبلی همخوانی داشت.

مطالعه‌ی پلی‌مورفیسم‌های ژن *FTO* و دیگر پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های همراه با مسیرهای مستعدکننده به دیابت بارداری به صورت ترکیبی و بررسی اثر افزایشی (*additive effect*) با تعداد نمونه بالاتر و گروه‌های جمعیتی بیشتر می‌تواند ما را در شناسایی عامل‌های مستعدکننده به این بیماری و درک مکانیسم‌های مولکولی جهت شناسایی پاتوژنز، تعیین پیش‌آگهی و مدیریت درمان بیماران کمک کند.

### تشکر و قدردانی

از افرادی که در این مطالعه شرکت کردند کمال تشکر را داریم. همچنین، نویسندگان مقاله از حمایت‌های معنوی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال و دانشگاه علوم پزشکی اراک تشکر و قدردانی می‌کنند.

### ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش: دانشگاه این مطالعه را با کد IR.IAU.TNB.REC.1401.011 تأیید کرده است

### سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان در پژوهش و آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

### تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

به طور خاص، ژن *FTO* با چاقی انسان و اختلالات متابولیک همراه است. در یک مطالعه، همراهی ژنومی بر روی ۵۰۰۰۰۰ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در جمعیتی از افراد بریتانیایی مبتلا به دیابت نوع ۲ (T2D) ارائه شد. این مطالعه یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی را در اینترون اول rs9939609 از ژن *FTO* شناسایی کرد که همراهی قوی با T2D و افزایش BMI را نشان داد. در واقع این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، از طریق تأثیر بر وزن بدن، استعداد به دیابت می‌دهد. به طور قابل توجهی، این همراهی در کودکان نیز مشاهده شد. از زمان گزارش اولیه، تعداد زیادی از مقالات این موضوع را در جمعیت اروپا تأیید کرده‌اند و سایر پلی‌مورفیسم‌های همراه با *FTO* مانند rs9930506، rs1121980 و rs8050136 بررسی شده‌اند.

اگرچه گزارش‌های اولیه نشان داد که همراهی بین *FTO* و دیابت توسط BMI ایجاد می‌شود، گزارش‌های اخیر نشان دادند که در برخی از جمعیت‌ها، *FTO* استعداد به T2D را افزایش می‌دهد (۲۱). همچنین مشخص شده است که *FTO* مستقل از BMI نیز با دیابت نوع ۲ همراه است (۲۲).

یافته‌های لیو و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد که ۲ نوع rs9939609 و rs8050136 از ژن *FTO*، در ابتلا به چاقی و T2D در جمعیت‌های آسیایی نقش دارند (۲۳).

پوپووا و همکاران در سال ۲۰۱۷ در کل بین پلی‌مورفیسم rs9939609 از ژن *FTO* با دیابت بارداری همراهی معناداری را مشاهده نکردند، اما توزیع ژنوتیپ *FTO* بین بیماران دیابت بارداری و گروه شاهد در زیر گروه زنان با مصرف بالای سوسیس (بیش از سه بار در هفته) تفاوت معنی‌داری را مشاهده کردند ( $P = 0/018$ ) (۲۴).

مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۰ با هدف بررسی اینکه آیا پلی‌مورفیسم ژنتیکی rs1421085 از ژن *FTO*، پیش‌بینی‌کننده چاقی مادر است و ارزیابی همراهی آن با فنوتیپ‌های متابولیک همراه با چاقی در نمونه‌ای از زنان باردار عراقی بود، صورت گرفت. گروهی متشکل از ۶۲ زن باردار دارای اضافه وزن و ۳۲ زن باردار سالم غیر چاق در این مطالعه وارد شدند. ژنوتیپ‌های واریانت rs1421085 از ژن *FTO*، توسط روش Tetra-primer ARMS-PCR تعیین شد. تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که افراد با ژنوتیپ‌های CC و CT خطر اضافه وزن/چاق بودن را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، آلل C شانس اضافه وزن/چاق بودن را افزایش می‌داد ( $P = 0/0004$ ; OR: ۳/۳۰۵۱، ۱/۶۹۷-۶/۴۳۷،  $C: 0/95$ ) (۲۵).

در یک مطالعه در سال ۲۰۱۷، ۸۰ خانم مبتلا به دیابت بارداری به همراه ۸۰ خانم شاهد جهت بررسی همراهی بین rs8050136 و rs9939609 بررسی شدند که همراهی معناداری بین دو گروه مبتلا و شاهد مشاهده نشد (۲۶). بررسی همراهی rs9939609T از ژن *FTO* و دیابت بارداری در سال ۲۰۱۵ همراهی معنی‌داری را بین افراد بیمار و شاهد نشان نداد (۲۷).

مطالعه‌ای همراهی چند پلی‌مورفیسم در چند ژن را از جمله rs8050136 از ژن *FTO* و دیابت بارداری را بررسی کرد که نتایج،

## References

1. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-22. **pmid:** 25410224 **doi:** 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1
2. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):546. **pmid:** 31470636 **doi:** 10.3390/medicina55090546
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47. **pmid:** 31296866 **doi:** 10.1038/s41572-019-0098-8
4. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus :a systematic review. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1314-9.
5. Gu L, Shigemasa K, Ohama K. Increased expression of IGF II mRNA-binding protein mRNA is associated with an advanced clinical stage and poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Int J Oncol*. 2004;24(3):671-8. **pmid:** 14767552
6. Tarnowski M, Bujak J, Kopytko P, Majcher S, Ustianowski P, Dziedziejko V, et al. Effect of FTO and IGF2BP2 gene polymorphisms on duration of pregnancy and Apgar scores in women with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology. J Obstet Gynaecol*. 2019;39(2):151-6. **pmid:**30371117 **doi:** 10.1080/01443615.2018.1502263
7. Tsai F-J, Yang C-F, Chen C-C, Chuang L-M, Lu C-H, Chang C-T, et al. A genome-wide association study identifies susceptibility variants for type 2 diabetes in Han Chinese. *PLoS Genet*. 2010;6(2):e1000847. **pmid:** 20174558 **doi:** 10.1371/journal.pgen.1000847
8. Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaïdis E, Gabra H, Mitra A, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017; 359:j4511. **pmid:** 29074629 **DOI:** 10.1136/bmj.j4511
9. Younus LA, Algenabi AHA, Abdul-Zhara MS, Hussein MK. FTO gene polymorphisms (rs993960 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. *Gene*. 2017;627:79-84. **pmid:** 28603074 **doi:** 10.1016/j.gene.2017.06.005
10. Abdel Rahman A, Megied A, Baz R, Wafa A, Zekred E. Association of obesity with rs 1421085 and rs 9939609 polymorphisms of FTO gene with T2DM in Egyptian females. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2018;10(9):73. **doi:** 10.22159/ijpps.2018v10i9.22747
11. 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. **pmid:** 17434869 **doi:** 10.1126/science.1141634
12. Sevgi M, Rigoux L, Kühn AB, Mauer J, Schilbach L, Hess ME, et al. An obesity-predisposing variant of the FTO gene regulates D2R-dependent reward learning. *J Neurosci* 2015;35(36):12584-92. **pmid:** 26354923 **doi:** 10.1523/JNEUROSCI.1589-15.2015
13. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med*. 2017;9:71. **pmid:** 21651756 **doi:** 10.1186/1741-7015-9-71
14. Lin Z, Wang Y, Zhang B, Jin Z. Association of type 2 diabetes susceptible genes GCKR, SLC30A8, and FTO polymorphisms with gestational diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(1):34-45. **pmid:** 30091126 **doi:** 10.1007/s12020-018-1651-z
15. He H, Cao W-t, Zeng Y-h, Huang Z-q, Du W-r, Zhao Y-z, et al. Lack of associations between the FTO polymorphisms and gestational diabetes: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*. 2018;677:169-75. **pmid:** 30055308 **doi:** 10.1016/j.gene.2018.07.064
16. Angebem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, Ramos EAdS, Picheth G, Rego FGdM. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPARg, and TCF7L1 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):238-48. **pmid:** 28699988 **doi:** 10.1590/2359-3997000000258
17. Franzago M, Fraticelli F, Nicolucci A, Celentano C, Liberati M, Stuppia L, et al. Molecular analysis of a genetic variants panel related to nutrients and metabolism: association with susceptibility to gestational diabetes and cardiometabolic risk in affected women. *Journal of diabetes research. J Diabetes Res*. 2017; 2017: 4612623. **pmid:** 28133617 **doi:** 10.1155/2017/4612623
18. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, et al. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):140. **pmid:** 31666083 **doi:** 10.1186/s12933-019-0935-9
19. Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980;29(12):1023-35. **pmid:** 7002669 **doi:** 10.2337/diab.29.12.1023
20. Catalano PM. Obesity and pregnancy-the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab*.2003;88(8):3505-6. **doi:** 10.1210/jc.2003-031046