مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۲۵ ـ ۲۰ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۳)

مقاله‌ی پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین با اضافه وزن و چاقی در زنان ایرانی

علی زارعی[۱]، دکتر لیلا کهن[۱]، دکتر سارا فلاحی[۲]

۱) گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران، ۲) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، فارس، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** استان فارس، ارسنجان، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، گروه زیست‌شناسی، کد پستی: ۷۳۷۶۱/۱۶۸. دکتر لیلا کهن؛ e-mail: Kohan@iaua.ac.ir

چکیده

مقدمه: بروز چاقی در سطح جهان به سرعت در حال افزایش است، نه تنها در جوامع صنعتی بلکه در کشورهای توسعه یافته نیز این افزایش شیوع به چشم می‌خورد. غلظت بالای واسپین سرمی به همراه افزایش بیان mRNA واسپین در بافت چربی انسانی، با چاقی و مقاومت به انسولین در ارتباط می‌باشد. پژوهش حاضر، اولین پژوهشی بود که به بررسی ارتباط احتمالی پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین با اضافه وزن و چاقی در زنان ایرانی پرداخت. مواد و روش‌ها: مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی حاضر روی ۹۱ زن دارای اضافه وزن، ۴۷ زن چاق و ۱۳۳ زن با وزن طبیعی به عنوان گروه کنترل انجام شد. ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2236242 ژن واسپین با استفاده از T-ARMS PCR تعیین گردید. یافته‌ها: فراوانی آلل T در گروه کنترل، دارای اضافه وزن و مبتلا به عارضه چاقی به ترتیب برابر ۶۶٪، ۷۶٪ و ۸٪ و فراوانی آلل A ۳۴٪، ۲۴٪ و ۲٪ بود. تحت مدل ژنتیک غالب برای آلل A (ژنوتیپ‌های AA+AT در برابر ژنوتیپ TT)، این آلل اثر حفاظتی در برابر اضافه وزن (P=۰/۰۰۹، ۰/۸۴-۰/۲۸=ضریب اطمینان، ۰/۴۹=نسبت خطر) و چاقی (P=۰/۰۰۶، ۰/۷۶-۰/۱۹=ضریب اطمینان، ۰/۳۹=نسبت خطر) نشان داد. به علاوه، ژنوتیپ TT در پلی‌مورفیسم rs2236242 ژن واسپین با افزایش استعداد اضافه وزن و چاقی در زنان همراه است. نتیجه‌گیری: ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین، اضافه وزن و چاقی در زنان ایرانی وجود دارد.

واژگان کلیدی: چاقی، اضافه وزن، واسپین، پلی‌مورفیسم rs2236242

دریافت مقاله: ۹۲/۸/۲۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۲/۱۰/۲۱ ـ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۱/۹

مقدمه

بروز چاقی در سطح جهان به سرعت در حال افزایش است، نه تنها در کشورهای صنعتی، بلکه در کشورهای توسعه یافته نیز این افزایش شیوع به چشم می خورد. انواع اختلالات به عنوان نمونه افزایش چربی خون، افزایش قند و فشار خون بالا در افراد چاق شایع‌تر می‌باشد.[۱،۲] در حال حاضر روشن است که بافت چربی یک منبع اصلی از عوامل اندوژن است که این عوامل چاقی را با بسیاری از بیماری-های مختلف مرتبط، پیوند می‌دهد.[۳] در حال حاضر این بافت نه تنها به عنوان یک بافت ذخیره کننده، بلکه به عنوان بافت چند منظوره‌ی درون‌ریز مطرح بوده که تنوعی از پپتیدهای فعال زیستی شناخته شده به نام آدیپوکین را بیان و ترشح می‌کند.[۴] این مواد که در کل آدیپوسیتوکین نامیده می‌شوند، عبارت از لپتین،[۵] آدیپونکتین،[۶] رزیستین،[۷] فاکتور- آلفا نکروز تومور،[۸] بازدارنده-۱ فعال کننده پلاسمینوژن،[۹] اینترلوکین-۶[۱۰] و عوامل رشد مختلف[۱۱] می‌باشند.

آدیپوسیتوکین‌ها نقش حیاتی در اثر متقابل بین انواع سیستم‌ها از جمله آدرنال، ایمنی، سیستم‌های عصبی محیطی و مرکزی ایفا می‌کنند.[۱۲] مهارکننده‌ی سرین پروتئاز مشتق

شده از بافت چربی احشایی به نام واسپین به عنوان یک آدیپوسیتوکین با اثرات حساس‌کننده به انسولین در یک مدل موش مبتلا به دیابت نوع ۲ شناسایی شده است. واسپین در موقعیت سیتوژنتیکی ۱۴q۳۲.۱۳ روی بازوی بلند کروموزوم ۱۴ قرار دارد.[۱۳] بیان mRNA واسپین متناظر با درجه‌ی چاقی و مقاومت به انسولین است، و وارد کردن واسپین انسانی نوترکیب به موش چاق القا شده با رژیم غذایی، مقاومت به انسولین را بهبود می‌بخشد، این بهبود نشان می‌دهد واسپین یک عامل جبرانی در وضعیت چاقی می‌باشد.[۱۳-۱۵] بنابراین به نظر می‌رسد واسپین یک نشانگر جدید از چاقی و اختلال حساسیت به انسولین است.[۱۶] اگرچه چندین گزارش بالینی مبنی بر ارتباط سطح واسپین سرم با چاقی و سندرم متابولیک وجود دارد، اما بر اساس جستجو در سایت‌های معتبر علمی به نظر می‌رسد مطالعه‌ای مرتبط با ارتباط پلی-مورفیسم rs2236242 ژن واسپین با اضافه وزن و چاقی تاکنون صورت نگرفته است. بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین با اضافه وزن و چاقی در زنان بود.

مواد و روش‌ها

در مطالعه‌ی مورد ـ شاهدی حاضر، پلی‌مورفیسم ژنتیکی ژن واسپین در ۲۷۰ زن با قومیت فارس (۹۱ زن دارای اضافه وزن (۲۵≤نمایه‌ی توده‌ی بدن[i] <۳۰)، ۴۷ زن چاق (BMI≥۳۰) و ۱۳۳ زن با وزن طبیعی (BMI<۲۵) به عنوان گروه کنترل که از لحاظ سن ۵± همسان‌سازی شدند)، دامنه‌ی سنی ۶۴-۱۶ سال و میانگین سنی ۵/۴۶±۲۹/۳۹ مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی توزیع پلی‌مورفیسم rs2236242 در ناحیه اینترون ژن واسپین از افراد مورد مطالعه بعد از اخذ رضایت آگاهانه، مقدار ۵ سی‌سی خون گرفته شد و در فالکون‌های حاوی EDTA به عنوان ماده ضد انعقاد، ریخته شد و سپس فالکون‌ها به آرامی تکان داده شدند تا مخلوط شوند و از تشکیل لخته‌های خونی جلوگیری گردد. نمونه‌های جمع‌آوری شده به آزمایشگاه منتقل، و در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. DNA ژنومی از نمونه‌ی خون محیطی افراد به روش استاندارد Salting- out استخراج شد. پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین به وسیله روش (T-ARMS-PCR)[ii] با استفاده از پرایمرهای عنوان شده توسط هاشمی و همکاران مورد بررسی قرار گرفت.[۱۷] در این روش از دو پرایمر خارجی استفاده می‌شود که برای هر دو آلل T و A مشترک است و ایجاد یک فرآورده‌ی مشترک با طول ۳۷۸ جفت باز می‌کند و هم‌چنین از دو پرایمر داخلی استفاده می‌شود که این پرایمرها برای هر آلل اختصاصی هستند و برای آلل T یک محصول ۱۷۴ جفت بازی و برای آلل A یک محصول ۲۴۸ جفت بازی ایجاد می‌کند. در واقع این فرآورده PCR به دست آمده از این دو پرایمر موجبات تمایز بین دو آلل را امکان پذیر می‌گردد.

پرایمرهای مورد استفاده در روش T-ARMS-PCR شامل یک جفت پرایمر خارجی[۱۷]

F0: [5′ GGAGGCAGACCAGGCACTAGAAA 3′]
R0: [5′ ACCATCTCTCTGGCTTCAGGCTTC 3′]

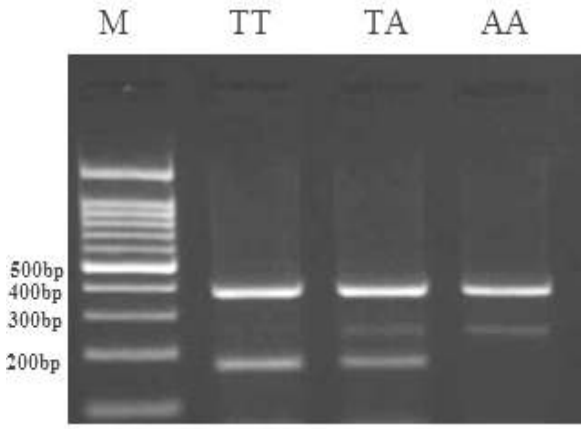
و یک جفت پرایمر داخلی[۱۷]

F1 (T allele): [5′ AAGACGCCGCTTCTGTGCACT 3′]
R1(A allele): [5′ CACAGGGACCCAGGATAACTTGCT 3′]

واکنش T-ARMS-PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۱/۵ میلی مولار از MgcL2، ۱۰ پیکومول/میکرولیتر از پرایمرهای P.F0 و P.R0، ۲۰ پیکومول/میکرولیتر از پرایمرهای P.F1G و P.R1T، ۲۰۰ میلی‌مولار از dNTP، ۱/۵ واحد از Taq DNA polymerase و ۲ میکرولیتر از DNA، انجام شد. برنامه‌ی PCR به صورت یک مرحله ذوب ابتدایی ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای مدت ۵ دقیقه و در ادامه ۳۰ چرخه شامل دناتوراسیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۰ ثانیه و دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای مدت ۳۰ ثانیه به منظور گسترش انجام شد. این مرحله با ۱ سیکل شامل ۷۲ سانتی‌گراد برای مدت ۱۰ دقیقه به منظور طویل‌سازی نهایی دنبال شد. سپس برای بررسی تکثیر موفق قطعه مورد نظر، ۱۰ میکرولیتر از فرآورده PCR روی ژل آگارز ۲٪ و به کمک رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید مورد آزمایش قرار گرفت (شکل ۱).

i- Body Mass Index

ii- Tetra- primer Amplification Refractory Mutation System-PCR



شکل ۱- نتیجه ژل الکتروفورز محصولات T-ARMS-PCR برای پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین، ژنوتیپ TT دو باند ۱۷۴bp و ۳۷۸bp، ژنوتیپ TA سه باند ۱۷۴bp، ۲۴۸bp و ۳۷۸bp و ژنوتیپ AA دو باند ۳۷۸bp و ۲۴۸bp را نشان می‌دهند.

فراوانی آلی و ژنوتیپی در هر سه گروه چاق و دارای اضافه وزن و وزن طبیعی مورد بررسی قرار گرفت و برای مقایسه‌ی فراوانی ژنوتیپی بین سه گروه، و هم‌چنین ارزیابی تعادل هاردی ـ واینبرگ از آزمون مجذور خی (X2- test) استفاده شد. به این منظور با در دست داشتن فراوانی آللی، فراوانی‌های مورد انتظار هر ژنوتیپ به دست آمد و در پایان، با انجام آزمون مجذور خی، آن‌ها را با فراوانی‌های مشاهده شده مقایسه، و معنی‌دار بودن یا نبودن انحراف مشاهده شده از حالت تعادل هاردی ـ واینبرگ تعیین گردید. برای بررسی ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم ژن واسپین با اضافه وزن و عارضه‌ی چاقی از آنالیز آماری X2، رگرسیون لوجستیک، محاسبه نسبت خطر با فاصله اطمینان ۹۵٪ توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی استفاده شد. در این آزمون‌های آماری، افراد دارای BMI<۲۵ به عنوان افراد کنترل در نظر گرفته شدند و افراد چاق و دارای اضافه وزن با گروه کنترل مقایسه شدند.

یافته‌ها

فراوانی آلل T در افراد کنترل، دارای اضافه وزن و چاق به ترتیب ۰/۶۶، ۰/۷۶، ۰/۸و فراوانی آلل A، ۰/۳۴، ۰/۲۴ و ۰/۲ بود. گروه کنترل برای توزیع پلی‌مورفیسم rs2236242 T/A در ژن واسپین در تعادل هاردی ـ واینبرگ به دست آمد (p>۰/۰۵ و df=۱ و X2=۷/۵۵). جدول ۱ توزیع ژنوتیپ‌های ژن واسپین را در سه گروه دارای وزن طبیعی (BMI<۲۵)، اضافه وزن (۳۰>BMI ≥۲۵) و چاق (BMI≥۳۰) را نشان می‌دهد. فراوانی ژنوتیپ TT به ترتیب ۳۸/۹، ۳۸/۹٪، ۲۲/۱٪ ، فراوانی ژنوتیپ TA به ترتیب ۵۸/۶، ۲۸/۱، ۱۳/۳ و فراوانی ژنوتیپ AA به ترتیب ۵۸/۳، ۳۳/۳، ۸/۳ در افراد دارای وزن طبیعی، دارای اضافه وزن و چاق به دست آمد.

جدول ۱- بررسی توزیع ژنوتیپ‌های واسپین در سه گروه طبقه‌بندی شده بر اساس BMI

وضعیت	آلل	آلل	ژنوتیپ‌های واسپین		
	A (درصد)	T (درصد)	AA (درصد)	TA (درصد)	TT (درصد)
BMI<۲۵	۸۹(۳۴)	۱۷۷(۶۶)	۷(۵۸/۳)	۷۵(۵۸/۶)	۵۱(۳۸/۹)
۳۰>BMI≥۲۵	۴۴(۲۴)	۱۳۸(۷۶)	۴(۳۳/۳)	۳۶(۲۸/۱)	۵۱(۳۸/۹)
BMI≥۳۰	۱۹(۲۰)	۷۵(۸۰)	۱(۸/۳)	۱۷(۱۳/۳)	۲۹(۲۲/۲)

ارتباط بین ژنوتیپ‌های واسپین با اضافه وزن و چاقی در جدول ۲ آورده شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد تحت مدل ژنتیک غالب برای آلل A (ژنوتیپ‌های AA+AT در برابر ژنوتیپ TT)، این آلل اثر حفاظتی بر اضافه وزن (P=۰/۰۰۹، ۰/۸۴-۰/۲۸=ضریب اطمینان، ۰/۴۹=نسبت خطر) و چاقی (P=۰/۰۰۶، ۰/۷۶-۰/۱۹= ضریب اطمینان ، ۰/۳۹=نسبت خطر) را نشان می‌دهد. عکس آن ژنوتیپ TT نسبت به سایر ژنوتیپ‌ها خطر اضافه وزن (P=۰/۰۰۹، ۳/۵-۱/۲= ضریب اطمینان، ۲/۰۵=نسبت خطر) و چاقی (P=۰/۰۰۶، ۵/۱-۱/۳۱=ضریب اطمینان، ۳=نسبت خطر) را افزایش می‌دهد.

جدول ۲- بررسی ارتباط بین وضعیت BMI و ژنوتیپ‌های ژن واسپین*

وضعیت	ژنوتیپ	(ضریب اطمینان ۹۵٪) فاصله‌ی اطمینان	مقدار P†
۳۰>BMI≥۲۵	TT	۲/۰۵(۱/۲-۳/۵)	۰/۰۰۹
	TA	۰/۴۸(۰/۲۸-۰/۸۴)	۰/۰۱
	AA	۰/۵۷(۰/۱۶-۲/۰۷)	۰/۳۹
	TA+AA	۰/۴۹(۰/۲۸-۰/۸۴)	۰/۰۰۹
BMI≥۳۰	TT	۳(۱/۳۱-۵/۱)	۰/۰۰۶
	TA	۰/۴(۰/۲-۰/۸)	۰/۰۱
	AA	۰/۲۵(۰/۰۳-۲/۱)	۰/۲
	TA+AA	۰/۳۹(۰/۱۹-۰/۷۶)	۰/۰۰۶

* گروه کنترل BMI<۲۵، † مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار است.

بحث

چاقی، بیماری مزمنی است که به عنوان رشد بیش از حد بافت چربی تعریف شده، در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه شایع بوده و کودکان و نیز بزرگسالان را تحت تاثیر قرار می‌دهد.[۱۸] در طول چند دهه‌ی گذشته، چاقی یک مشکل بهداشت عمومی ناشی از اختلالات مرتبط با آن شامل مقاومت به انسولین، دیابت، گرفتگی شریان‌ها، فشار خون بالا و بیماری مزمن کلیوی در نظر گرفته شده است.[۱۹،۲۰] اضافه وزن و به دنبال آن چاقی نیز مانند بسیاری دیگر از وضعیت‌های پزشکی، نتیجه تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی می‌باشد.[۲۱،۲۲] پلی‌مورفیسم در ژن‌های مختلف مرتبط با سوخت و ساز و اشتها، زمینه را برای ابتلا به چاقی تحت شرایط رژیم غذایی خاص مهیا می‌سازند.[۲۳،۲۴] در سال ۲۰۰۶، بیش از ۴۱ جایگاه روی ژنوم انسان، زمانی که محیط مساعد حاضر باشد، مرتبط با تکوین چاقی گزارش شده است.[۲۵]

بیان mRNA واسپین انسانی در بافت چربی احشایی و زیر پوستی گزارش شده، همچنین مشخص گردیده بیان این آدیپوکین، همراه با چاقی و شاخص‌های مقاومت به انسولین می‌باشد.[۲۶،۲۷] از سوی دیگر پژوهش‌ها نشان داده‌اند افزایش غلظت سرمی واسپین ارتباط معنی‌داری با چاقی و عدم حساسیت به انسولین دارد.[۱۳،۲۸] در انسان، سطح واسپین سرم با نمایه‌ی توده‌ی بدن و حساسیت به انسولین در بزرگسالان و کودکان در ارتباط می‌باشد. علاوه بر این، سطح واسپین سرم توسط کاهش وزن و اصلاح شیوه‌ی زندگی در کودکان و بالغین چاق کاهش می‌یابد. شواهدی وجود دارد از این تصور که واسپین نقش مهمی در پیشرفت چاقی و مقاومت به انسولین دارد.[۱۵،۱۶] به علاوه، سطح واسپین سرم تحت تاثیر جنسیت قرار می‌گیرد و سطح سرمی واسپین در زنان نسبت به مردان بالاتر است.[۱۳] اگرچه تعدادی از پژوهش‌های بالینی، به بررسی سطح واسپین سرم در بیماران مبتلا به عارضه‌ی چاقی و سندرم متابولیک پرداخته‌اند، اما تعداد بسیار معدودی از گزارش‌ها، اثر تغییرات ژنتیک را بر سطح واسپین سرم و ارتباط آن با چاقی و سندرم متابولیک بررسی نموده‌اند؛ در این رابطه، تشیگاوارا[i] و همکاران گزارش نمودند سطح واسپین سرمی با مقاوت به انسولین مرتبط می‌باشد و پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در آلل مینور (A) rs77060950 در ژن سرپین ۱۲ (واسپین) به طور معنی‌داری با سطح بالای واسپین سرم در جمعیت ژاپنی در ارتباط است.[۱۵] در پژوهش حاضر ارتباط ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2236242 در ژن واسپین با اضافه وزن و چاقی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به برخورداری بیشتر زنان از بافت چربی احشایی و زیر پوستی نسبت به مردان، و نیز یافته‌های پژوهشی پیشین مبنی بر بالاتر بودن سطح سرمی واسپین زنان نسبت به مردان، پژوهش حاضر روی زنان صورت گرفت. یافته‌های پژوهش‌های یاد شده نشان داد ژنوتیپ TT ارتباط مستقیم و معنی‌داری با اضافه وزن و چاقی در زنان دارد. پلی‌مورفیسم rs2236242 در ناحیه اینترون ۵ ژن واسپین قرار دارد. اینترون‌ها جایگاه هدف مناسبی برای جهش‌ها محسوب می‌شوند، زیرا این توالی‌ها، تشدیدکننده‌ها و خاموش‌کننده‌های پیرایش اینترونی و عوامل درگیر در پیرایش متناوب اینترون-

i - Teshigawara

ها را در خود جای داده‌اند. برخی از واریانت‌های پلی‌مورفیک در اینترون‌ها در استعداد افراد به بیماری‌ها نقش دارند.[۲۹] هاشمی و همکاران، در پژوهشی نشان دادند پلی‌مورفیسم rs2236242 در اینترون ۵ ژن واسپین مرتبط با ابتلا به سندرم متابولیک دارد، به طوری‌که حضور آلل A در این جایگاه ابتلا به سندروم متابولیک را کاهش می‌دهد.[۱۷] اگرچه سازوکار دقیق ارتباط این پلی‌مورفیسم اینترونی بر بیان ژن واسپین مشخص نیست؛ اما بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی هاشمی و همکاران، و پژوهش حاضر به نظر می‌رسد پلی-مورفیسم rs2236242 در ناحیه‌ی اینترون ۵ ژن واسپین، نمونه‌ای از یک پلی‌مورفیسم عملکردی واقع در اینترون بوده که دارای اهمیت کلینیکی می‌باشد. در نتیجه یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد پلی‌مورفیسم rs2236242 در اینترون ژن واسپین ارتباط معنی‌داری با اضافه وزن و چاقی در زنان ایرانی دارد و می‌تواند به عنوان یک مارکر مولکولی به منظور شناسایی افراد مستعد چاقی به کار رود.

سپاسگزاری: مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد می‌باشد، به این‌وسیله نویسندگان، از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، برای حمایت‌های مالی و فراهم آوردن تجهیزات مورد نیاز، همچنین از جناب آقای دکتر هوشنگی، جناب آقای دکتر رستمی و پرسنل محترم انتقال خون شیراز به دلیل همکاری در جمع‌آوری نمونه‌های مورد نیاز و سرکار خانم نجمه نوروزی کارشناس محتـرم آزمایشگاه ژنتیک بابت همکـاری صمیمانه در پیشبرد این تحقیق تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía L, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. Int J Endocrinol 2013; 678159: 1-11.
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 2011; 377: 557-67.
3. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. Endocr Rev 2006; 27: 762-78.
4. Kershaw EE, Flier JF. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
5. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. Diabetes 1998; 47: 913-7.
6. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 84-9.
7. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307-12.
8. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 212-7.
9. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Gohan-Vagu I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes 1997; 46: 860-7.
10. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissue of obese subjects release interleukin 6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 847-50.
11. Musie ES, Azzolina B, Kuo DW, El-Sherbeini M, Tan Y, Yuan X, et al. Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma and altered metabolic states. Mol Pharmacol 2008; 74: 403-12.
12. Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine Growth Factor Rev 2007; 18: 313-25.
13. Koiou E, Kalaitzakis E, Tziomalos K, Mavridis S, Dinas K, Tantanasis T. Vaspin: a novel adipokine, member of the family of serine protease inhibitors. AUMJ 2011; 38: 7-18.
14. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17: 327-33.
15. Teshigawara S, Wada J, Hida K, Nakatsuka A, Eguchi J, Murakami K. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: E1202-7.
16. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity. J Int Med Res 2008; 36: 625-9.
17. Hashemi M, Rezaei H, Eskandari-Nasab E, Kaykhaaei MA, Zakeri Z, Taheri M. Association between chemerin rs17173608 and vaspin rs2236242 gene polymorphisms and the metabolic syndrome, a preliminary report. Gene 2012; 510: 113-7.
18. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i-xii, 1-253.
19. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Recent Prog Horm Res 2004; 59: 207-23.
20. Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. Surg Clin North Am 2011; 91: 1163–72.
21. Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. Adipocyte 2012; 1: 4-12.
22. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2548-56.
23. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. Nutr Rev 2007; 67: S7-S12.
24. Antuna-Punte B, Feve B, Fellahi S, Bastard J. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabete Metab 2008; 34: 2-11.

25. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer Fx, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler. Thromb Vasc Biol 2006; 26: 968-76.
26. Kloting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et al. Vaspine gene expression in human adipose tissue: association with obesity and types 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2006; 339: 430-6.
27. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. Mol Med 2008; 14: 741-51.
28. Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum vaspin concentration in human obesity and types 2 diabetes. Diabetes 2008; 57: 372-7.
29. Millar DS, Horan M, Chuzhanova NA, Cooper DN. Characterization of a functional intronic polymorphism in the human growth hormone (GH1) gene. Hum Gnomics 2010; 4: 289-301.

Original Article

Association of Vaspin rs2236242 Gene Polymorphism with Overweight and Obesity in Iranian Women

Zarei A[1], Kohan L[1], Fallahi S[2]

[1]Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, [2]Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Science, Shiraz, I.R. Iran

e-mail: Kohan@iaua.ac.ir

Received: 18/11/2013 **Accepted**: 29/01/2014

Abstract

Introduction: Globally, the incidence of obesity is rising rapidly, not only in industrialized nations but also in developing countries consistent with which higher vaspin serum concentrations and increased vaspin mRNA expression in human adipose tissue were found to be associated with obesity and insulin resistance in humans. The present study is the first investigation in an Iranian population to examine the possible association of vaspin rs2236242 gene polymorphisms with overweight and obesity in Iranian women. Materials and Methods: This case-control study was conducted on 91 overweight, 47 obese and 133 healthy control women. The Vaspin rs2236242 gene polymorphism was analyzed using the tetra-amplification refractory mutation system-PCR (T-ARMS-PCR) method. Results: T allele frequency was 0.66, 0.76, 0.8 and A allele frequency was 0.34, 0.24, 0.2 for the control group, and overweight and obese patients, respectively. In the dominant genetic model (comparison of AA+AT vs. TT), A allele showed protective effects on overweight (OR:0.49, 95%CI: 0.28-0.84, P: 0.009) and obesity (OR:0.39, 95%CI: 0.19-0.76, P:0.006). Moreover, TT genotype in vaspin rs2236242 polymorphism are associated with increased risk of overweight and obesity in women. Conclusions: To conclude, study results demonstrate a significant association between vaspin rs2236242 gene polymorphism, and overweight and obesity in Iranian women.

Keywords: Obesity, Overweight, Vaspin, Polymorphism