

MŮŽE PROSTŘEDÍ OVPLYVNĚT GENETICKÉ RIZIKO VZNIKU OBEZITY U RÓMOV?

Can the environment affect the genetic risk of obesity in Romanies?

Soňa Mačková, Matúš Mathia, Jarmila
Bernasovská, Iveta Boroňová, Jana Gaľová, Dana
Dojčáková, Eva Petrejčíková

Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied,
Prešovská univerzita v Prešove, Prešov, Slovensko

Abstract

FTO gene has been identified as important risk genetic factor for polygenic obesity. Aim of the study was to analyse rs9939609 polymorphism of *FTO* gene in relation to polygenic obesity in selected group of Roma and the majority Slovak population. We found statistical significant association of rs9939609 polymorphism of *FTO* gene with obesity indices (with BMI in Roma population and waist circumference and WHR index in Slovak population, $p \leq 0.05$). When we compared the average values of anthropometric parameters of the same genotypes between the Roma and the majority population, we found statistically significant differences in almost all monitored parameters. The results of our study support the hypothesis of a genetic predisposition of *FTO* gene polymorphism to obesity, but also support the fact that the development of obesity is also affected by behavioral or environmental factors.

Key words: Roma population, majority population, obesity, polymorphism

Úvod

Komplexné ochorenia ako obezita majú polygénny pôvod a identifikácia ich genetického pozadia je komplikovaná. Diagnostikovať jednoznačnú príčinu je s ohľadom na komplexnosť ochorenia a individuálnu variabilitu vplyvu jednotlivých faktorov náročné. Genetická determinácia sa na vzniku komplexných chorôb podieľa rôznou mierou. Na rozvoj obezity je vplyv genetickej zložky odhadovaný na 40 až 70 % (Farooqi, 2005; O'Rahilly & Farooqi, 2008). V stratégii genetického výskumu obezity je podstatné identifikovať gény, ktoré súvisia s fenotypom ochorenia cez polymorfné markery. Pri identifikácii genetických markerov sa používajú aj štúdie kandidátnych génov. Jedným z takýchto, asi najviac študovaných, kandidátnych génov obezity je gén *FTO*. Gén *FTO* („fat mass and obesity associated“) je jedným z posledných identifikovaných génov polygénnej obezity a reprezentuje prvý príklad bežného génu predisponujúceho k obezite na úrovni populácie. Je lokalizovaný na ľudskom chromozóme 16 v pozícii 16q12.2. Väčšina funkčne zaujímavých polymorfizmov tohto génu je lokalizovaná v intrónovom segmente (Loos & Bouchard, 2008), rovnako ako polymorfizmus rs9939609, ktorý je považovaný za významný rizikový faktor pre obezitu (Frayling et al., 2007). Z množstva prevedených štúdií vyplýva jeho silná asociácia s vyšším BMI, ako aj inými s obezitou spojenými znakmi (Dina et al., 2007; Peeters et al., 2008; Chang et al., 2008; Hotta et al., 2008; Gonzáles-Sanches

et al., 2009; Shahid et al., 2013; Solak et al., 2014; Prakash et al., 2016; Zhao et al., 2019; Fonseca et al., 2020).

Cieľ

Cieľom našej štúdie bolo analyzovať a porovnať vplyv polymorfizmu rs9939609 génu *FTO* na riziko obezity v rómskej a majoritnej populácii.

Materiál a metodika

Analyzovaný súbor tvorili dospelí jedinci rómskej a majoritnej populácie východného Slovenska. Súbor rómskej populácie tvorilo 262 jedincov, súbor majoritnej slovenskej populácie tvorilo 585 jedincov. Všetci probandi súhlasili s priebehom a významom výskumu. DNA vzorky izolované z bukalných steroov podľa protokolu komerčného extrakčného kitu (Promega, Madison, USA) pochádzali z biobanky a antropometrické údaje z výskumnej databázy katedry biológie FHPV. Genetické testovanie polymorfizmu rs9939609 bolo prevedené metódou real-time PCR s využitím fluorescenčnej technológie, na prístroji 7500 Fast Real-time PCR Systém (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Na štatistickú analýzu dát boli použité testy v programe SPSS pre Windows verzia 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Pre všetky testy bola za kritérium štatistickej významnosti zvolená hodnota $p \leq 0,05$.

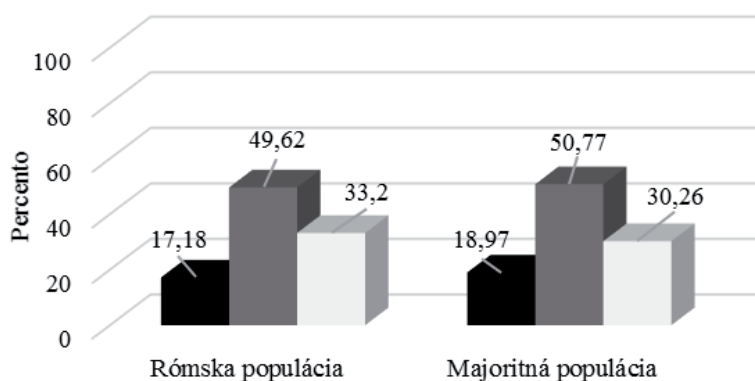
Výsledky

Distribúcia genotypových frekvencií pre polymorfizmus rs9939609 génu *FTO* v analyzovaných vzorkách rómskej a majoritnej populácie je znázornená na obrázku 1. V skupine jedincov majoritnej populácie bolo 18,97 % jedincov homozygotných pre rizikovú alelu „A“. V skupine jedincov rómskej populácie bolo detegovaných 66,80 % nositeľov rizikovej alely, pričom 17,18 % nositeľov bolo pre rizikovú alelu homozygotných. Rovnako ako v majoritnej ani v rómskej populácii nebol zistený štatisticky významný rozdiel v distribúcii jednotlivých genotypov medzi mužmi a ženami.

V súbore Rómov, pri porovnaní priemerných hodnôt antropometrických parametrov, boli významné rozdiely medzi jednotlivými genotypmi analyzovaného polymorfizmu pozorované v telesnej výške a pri indexe BMI (Tabuľka 1). Rómski jedinci s mutantným genotypom „AA“ mali v priemere o 2,33 ± 1,44 cm nižšiu telesnú výšku v porovnaní s homozygotmi pre protektívnu alelu (genotyp TT). Rozdiel v BMI bol na hranici významnosti. Jedinci s genotypom AA mali v priemere o 2,72 ± 1,11 kg/m² vyšší BMI index než jedinci s genotypom TT. V súbore majoritnej populácie boli pri porovnaní priemerných hodnôt antropometrických parametrov štatisticky významné rozdiely medzi jednotlivými genotypmi analyzovaného polymorfizmu zistené v obvode pásu a indexe WHR (Tabuľka 1).

Pri porovnaní priemerných hodnôt antropometrických parametrov rovnakých genotypov medzi rómskou a majoritnou populáciou sme zistili značné rozdiely takmer vo všetkých sledovaných ukazovateľoch (tabuľka 1). Rómski jedinci s mutantným genotypom (genotyp AA) mali oproti nerómskym jedincom s rovnakým genotypom významne odlišnú telesnú výšku, vyššie BMI, vyšší obvod pásu ako aj bokov a vyšší index WHR (Tabuľka 1). Rómovia s heterozygotným genotypom (genotyp AT), s prítomnosťou len jednej rizikovej alely, mali v porovnaní s majoritnou populáciou významne nižšiu výšku, vyšší index BMI, vyšší obvod pásu, vyšší obvod bokov a vyšší index WHR (Tabuľka 1). Významné rozdiely boli zistené aj v priemerných hodnotách medzi rómskymi a nerómskymi jedincami s protektívnym genotypom (genotyp TT) vo výške, BMI, obvode pásu, ako aj indexe WHR, pričom vyššie priemerné hodnoty ukazovateľov obezity boli zistené u Rómov (Tabuľka 1).

Obrazok 1. Percentuálne vyjadrenie distribúcie genotypov polymorfizmu rs9939609 génu FTO v rómskej a majoritnej populácii



Tabuľka 1. Porovnanie antropometrických parametrov podľa genotypov polymorfizmu rs9939609

Parameter	Genotypy polymorfizmu rs9939609									
	AA Róm	AA Neróm	P	AT Róm	AT Neróm	P	TT Róm	TT Neróm	P	Sig.
Vek (roky)	37,29 ±12,80	32,99 ±11,55	0,04	35,62 ±12,89	33,51 ±12,27	0,11	35,71 ±12,60	33,99 ±12,10	0,24	a NS b NS
Výška (cm)	162,67 ±7,70	171,52 ±9,50	<0,001	162,02 ±8,36	170,00 ±8,83	<0,001	165,00 ±9,10	171,20 ±8,50	<0,001	a NS b (p = 0,04)
Hmotnosť (kg)	74,58 ±20,70	71,97 ±16,10	0,40	69,41 ±17,52	68,62 ±14,82	0,64	68,85 ±17,32	68,81 ±14,70	0,98	a NS b NS
BMI (kg/m ²)	27,89 ±6,60	24,28 ±4,12	<0,001	26,45 ±6,63	23,59 ±4,22	<0,001	25,17 ±5,40	23,39 ±4,30	<0,001	a NS b (p = 0,05)
Pás (cm)	97,76 ±19,40	85,77 ±13,90	<0,001	93,45 ±15,43	83,15 ±13,20	<0,001	93,09 ±15,40	81,60 ±13,40	<0,001	a (p = 0,04) b NS
Boky (cm)	106,64 ±11,40	100,40 ±9,30	<0,001	102,50 ±11,15	99,73 ±9,11	<0,001	102,00 ±12,05	99,55 ±10,40	0,07	a NS b NS
WHR	0,94 ±0,10	0,85 ±0,10	<0,001	0,91 ±0,08	0,83 ±0,09	<0,001	0,91 ±0,08	0,82 ±0,09	<0,001	a (p = 0,03) b NS

Poznámka: BMI – index telesnej hmotnosti; WHR – pomer obvodu pásu k obvodu bokov; P – vyjadruje porovnanie priemerných hodnôt parametrov rovnakého genotypu medzi rómskou a majoritnou populáciou; Genotyp AA homozygot, AT heterozygot, TT homozygot polymorfizmu rs9939609; Sig a – vyjadruje porovnanie priemerných hodnôt parametrov medzi jednotlivými genotypmi v majoritnej populácii; Sig b – vyjadruje porovnanie priemerných hodnôt parametrov medzi jednotlivými genotypmi v rómskej populácii; NS = štatisticky nevýznamný rozdiel

Diskusia

Obezita je komplexné multifaktoriálne ochorenie, v patogeneze ktorého sa uplatňuje vzájomná interakcia metabolických, behaviorálnych, enviromentálnych a genetických faktorov. Na vzniku obezity sa podieľajú vo väčšej či menšej miere rôzne gény v rôznych lokusoch. Jedným z identifikovaných génov pri štúdiu obezity bol gén *FTO* (Frayling et al., 2007; Dina et al., 2007; Scuteri et al., 2007). Nezávislé štúdie odhalili asociáciu polymorfizmov tohto génu s obezitou u detí aj dospelých. Frayling et al. (2007) ako prví identifikovali bežný variant v géne *FTO* ako rizikový faktor pre obezitu. Skrúingom polymorfizmov zistili, že varianty v *FTO* oblasti majú silnú asociáciu s vyšším BMI v európskej populácii. Najsilnejšia asociácia bola v géne *FTO* pozorovaná pri polymorfizme rs9939609. Vo svojej štúdiu geneticky testovali jedincov z 13 populácií a zistili, že jedinci homozygotní pre rizikový alelu A mali vyššie BMI než jedinci heterozygotní (genotyp AT) a jedinci homozygotní pre protektívnu alelu T. Štatisticky zistili, že prítomnosť jednej rizikovej alely je spojená s nárastom telesnej hmotnosti o približne 1,5–2,0 kg. Jedinci homozygotní pre rizikový alelu, teda s prítomnosťou dvoch alel mali telesnú hmotnosť vyššiu o 3–4 kg, s 1,67

krát vyšším rizikom pre vznik obezity v porovnaní s tými, ktorí rizikový alelu nezdedili. Asociácia s obezitou bola následne potvrdená v mnohých replikačných štúdiách, v rozličných populáciách. Andreasen et al. (2008) zistili asociáciu polymorfizmu rs9939609 so zvýšenou hmotnosťou a obezitou v dánskej populácii, Gonzáles-Sánchez et al. (2009) potvrdili asociáciu s obezitou a obvodom pásu u Španielov, pričom podobné výsledky asociácie priniesli aj ďalšie výskumy: Dina et al. (2007) vo francúzskej populácii, Villalobos-Comparan et al. (2008) v mexickej, Peeters et al. (2008) v belgickej, Hubáček et al. (2008) v českej, Mačeková et al. (2012) v rómskej, Prakash et al. (2016) v indickej, Zhao et al. (2019) v čínskej, Fonseca et al. (2020) v brazílskej, či Mehrdad et al. (2020) v iránskej populácii. Vplyv génu *FTO* na riziko obezity je pozorovaný už v detstve a pretrváva až do dospelosti a prostredníctvom veľmi silnej asociácie jeho polymorfizmov s BMI ako aj inými znakmi obezitého fenotypu tak predstavuje rizikový faktor pre obezitu.

V našom výskume sme vyhodnotení výsledkov genetickej analýzy zistili významnú asociáciu génu *FTO* s obvodom pásu a indexom WHR v majoritnej populácii a zároveň pre porovnanie potvrdili, skôr publikovaný (Mačeková et al., 2012) dôkaz asociácie rizikového genotypu polymorfizmu rs9939609

génu *FTO* s indexom BMI v rómskej populácii ($p \leq 0,05$). Výsledky jasne podporujú hypotézu genetickej vnímavosti polymorfizmu rs9939609 génu *FTO* k obezite v nami sledovaných skupinách. Oveľa zaujímavejšie sa v našom výskume javí zistenie signifikantných rozdielov v priemerných hodnotách sledovaných parametrov toho istého genotypu medzi dvomi etnikami (rómskym a majoritným). Rómski jedinci s mutantným genotypom (genotyp AA) mali priemernú hodnotu indexu BMI $27,89 \pm 6,60 \text{ kg/m}^2$, kým jedinci majoritnej populácie s rovnakým genotypom mali priemernú hodnotu indexu BMI $24,28 \pm 4,12 \text{ kg/m}^2$. Rozdiel v BMI bol $3,61 \pm 2,48 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$). Priemerná hodnota BMI u Rómov spadá podľa kategorizácie WHO do kategórie nadhmotnosti ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Priemerná hodnota obvodu pásu bola u Rómov o takmer 12 cm vyššia v porovnaní s nerómskou populáciou ($p < 0,001$). U rómskych jedincov s jednou rizikovou alelou (genotyp AT) bol rozdiel v priemerných hodnotách BMI $2,86 \pm 2,41 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$) a v obvode pásu viac ako 10 cm ($p < 0,001$). Dokonca aj protektívny genotyp TT u rómskej populácie vykazoval signifikantné rozdiely oproti nerómskej populácii, s vyššími priemernými hodnotami u Rómov v BMI, v obvode pásu a indexe WHR ($p < 0,001$).

Výsledky nášho výskumu ukázali rozdiely v antropometrických parametroch medzi jednotlivými genotypmi tak v rómskej ako aj v majoritnej populácii. Priemerné hodnoty s obezitou súvisiacich antropometrických parametrov boli pri rovnakom genotypu u Rómov vyššie než u majority. Pozoruhodne u Rómov priemerná hodnota indexu BMI aj pri protektívnom genotypu (genotyp TT), bez prítomnosti rizikovej alely, bola podľa WHO kategorizácie v triede nadhmotnosti.

Zvažujúc, že genetická skladba sa za posledné desaťročia nezmenila, môžeme predpokladať, že dlhodobý trend zvyšujúcej sa prevalence obezity je výsledkom interakcie faktorov životného štýlu s faktormi genetickými a tak predurčujú jedincov k obezite. Nutričný režim Rómov je výrazne odlišný od majoritnej populácie, ich spôsob života, limitovaný prístup k zdravotnej starostlivosti, vysoká nezamestnanosť, nedostatočná pohybová aktivita, absencia športovania v dospelosti, diétne zvyklosti a nevhodný životný štýl (nárazové nákupy, nepravidelné stravovanie, výber a konzumácia energeticky a nutrične nevyvázenej stravy s vysokou spotrebou mäsa, údenín, múčnych výrobkov, s nízkou spotrebou mlieka, zeleniny, ovocia) sú faktormi, ktoré pre nich predstavujú mimoriadne vysoké riziko pre rozvoj obezity. Na základe našej štúdie môžeme usudzovať, že vyššie priemerné hodnoty antropometrických ukazovateľov obezity u rómskej populácie v porovnaní s majoritnou populáciou, a to na rovnakom genetickom základe, by mohli byť výsledkom vplyvu týchto vyššie spomínaných faktorov. Vzhľadom na to, je možné konštatovať, že pri vzniku a rozvoji obezity je okrem genetickej predispozície významný aj vplyv behaviorálnych a environmentálnych faktorov. Genetické faktory teda predisponujú k obezite avšak fenotypová expresia je podmienená vplyvmi prostredia.

Záver

Nevhodný prístup k výžive a nezdravý životný štýl, spolu s genetickou predispozíciou výrazne prispievajú k vysokej prevalencii obezity. Genetický vplyv na rozvoj obezity je stály, a nemôže byť ovplyvnený jedincom, avšak môže byť či už pozitívne alebo negatívne modifikovaný faktormi životného prostredia, čo treba zohľadniť v prevencii. Rómska populácia by mala byť predmetom preventívnych opatrení, s celospoločenským zameraním, s cieľom eliminovať vplyv behaviorálnych a environmentálnych rizikových faktorov, ktoré jedinec ovplyvniť môže.

Podakovanie

Táto publikácia je výsledkom implementácie projektu APVV 15-0556, VEGA č. 1/0461/19 a APVV-0644-12.

Súhrn

Gén *FTO* bol identifikovaný ako dôležitý rizikový genetický faktor pre polygennú obezitu. Cieľom štúdie bolo analyzovať rs9939609 polymorfizmus génu *FTO* vo vzťahu k obezite u vybranej skupiny Rómov a slovenskej majority. Zistili sme štatisticky významnú asociáciu rs9939609 polymorfizmu génu *FTO* s indexmi obezity (s BMI u rómskej populácie a obvodu pásu a indexom WHR u slovenskej populácie, $p \leq 0,05$). Pri porovnaní priemerných hodnôt antropometrických parametrov rovnakých genotypov medzi Rómami a majoritnou populáciou sme zistili štatisticky významné rozdiely takmer vo všetkých sledovaných parametroch. Výsledky našej štúdie podporujú hypotézu genetickej predispozície sledovaného polymorfizmu génu *FTO* k obezite, avšak poukazujú zároveň aj na skutočnosť, že pri rozvoji obezity je výrazný aj vplyv iných faktorov, či už behaviorálnych alebo environmentálnych, ktoré môže jedinec ovplyvniť.

Kľúčové slová: Rómska populácia, majoritná populácia, obezita, polymorfizmus

Literatúra

- Andreasen, C. H., Stender-Petersen, K. L., Mogensen, M. S., Torekov, S. S., Wegner, L., Andersen, G., ... Hansen, T. (2008). Low Physical Activity Accentuates the Effect of the *FTO* rs9939609 Polymorphism on Body Fat Accumulation. *Diabetes*, 57(1), 95-101.
- Dina, C., Meyre, D., Gallina, S., Durand, E., Korner, A., Jakobson, P., ... Froguel, P. (2007). Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics*, 39(6), 724-726.
- Farooqi, I. S. (2005). Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19(3), 359-374.
- Fonseca, A.C.P., Abreu, G.M., Zembrzski, V.M., Junior, M.C., Carneiro, J.R.I., Neto, J.F.N., ...Cabello, P.H. (2019). The association of the fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 12, 667-684.
- Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... McCarthy, M. (2007). A Common Variant in the *FTO* Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.
- Gonzalez-Sanchez, J. L., Zabena, C., Martinez-Larrad, M. T., Martinez-Calatrava, M. J., Perez-Barba, M., Serrano-Rios, M. (2009). Variant rs9939609 in the *FTO* gene is associated with obesity in an adult population from Spain. *Clinical Endocrinology*, 70(3), 390-393.
- Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R., ... Nakamura, Y. (2008). Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese. *Journal of Human Genetics*, 53(6), 546-553.
- Hubacek, J. A., Bohuslavova, R., Kuthanova, L., Kubinova, R., Peasey, A., Pikhart, H., ... Bobak, M. (2008). The *FTO* Gene and Obesity in a Large Eastern European Population Sample: The HAPIEE. *Obesity Journal*, 16(12), 2764-2766.
- Chang, Y. C., Liu, P. H., Lee, W. J., Chang, T. J., Jiang, Y. D., Li, H. Y., ... Chuang, L. M. (2008). Common variation in the *FTO* gene confers risk of obesity and modulates body mass index in the Chinese population. *Diabetes*, 57(8), 2245-2252.

- Loos, R. J. F. & Bouchard, C. (2008). FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obesity reviews*, 9(3), 246–250.
- Mačková, S., Bernasovský, I., Gabriková, D., Bôžiková, A., Bernasovská, J., Boroňová, I., ... Carnogurská, J. (2012). Association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity in Roma/Gypsy population. *Am J Phys Anthropol*, 147(1), 30–4.
- Mehrdad, M., Fardaei, M., Fararouei, M., & Eftekhari, M.H. (2020). The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. *J Physiol Anthropol*, 39(1), 14.
- O’Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2008). Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *International Journal of Obesity*, 32(7), 55–61.
- Peeters, A., Beckers, S., Verrijken, A., Roevens, P., Peeters, P., Gaal, L.V., Van Hul, W. (2008). Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(4), 481–484.
- Prakash, J., Mittal, B., Srivastava, A., Awasthi, S., Srivastava, N. (2016). Association of FTO rs9939609 SNP with Obesity and Obesity- Associated Phenotypes in a North Indian Population. *Oman Med J*, 31(2), 99–106.
- Scuteri, A. S., Sanna, W. M., Chen, M., Uda, G., Albai, J., Strait, S., ... Najjar, R. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLOS Genetics*, 3(7), e115.
- Shahid, A., Rana, S., Saeed, S., Imran, M., Afzal, N., Mahmood, S. (2013). Common Variant of FTO Gene, rs9939609, and Obesity in Pakistani Females. *Biomed Res Int*, 2013: 324093.
- Solak, M., Erdogan, M.O., Yildiz, H.S., Ucok, K., Yuksel, S., Terzi E.S.A., Bestepe, A. (2014). Association of obesity with rs1421085 and rs9939609 polymorphisms of FTO gene. *Mol Biol Rep*, 41(11), 7381–6.
- Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M. T., Villareal-Molina, M. T., Rodriguez-Cruz, M., Garcia-Ulloa, A. C., Robles, L., ... Canizales-Quinteros, S. (2008). The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*, 16(10), 2296–2301.
- Zhao, N.N., Dong, G.P., Wu, W., Wang, J.L., Ullah, R., Fu, J.F. (2019). FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. *World J Pediatr*, 15(4), 382–389.