

FTO 基因多态性与儿童肥胖的关联研究

陈燕燕 沈月 李光伟 王兴宇 王金平 姜亚云 黎辉

【摘要】 目的 探讨 FTO 基因 rs9939609 多态性对儿童体重增加的影响。方法 选取大庆地区 390 例儿童进行 5 年随访,入选时和第 5 年分别测定身高、体重,并检测 FTO 基因 rs9939609 多态性,以多因素分析探讨各基因型与儿童体重及体重指数(BMI)增加的关系。结果 (1)调整性别因素影响后,初访时各基因型组体重及 BMI 均无统计学差异。(2)5 年后随访,AA 基因型儿童体重明显高于 TT 基因型儿童 $[(41.32 \pm 7.30) \text{ kg vs. } (36.30 \pm 8.77) \text{ kg}, P < 0.05]$, BMI 亦如此 $[(19.72 \pm 0.92) \text{ kg/m}^2 \text{ vs. } (17.74 \pm 0.20) \text{ kg/m}^2, P < 0.05]$ 。从体重变化来看,AA 基因型儿童 5 年后体重及 BMI 增加均明显高于 TT 基因型 ($P < 0.05$)。(3)调整性别及看电视时间影响因素后,AA 基因型与 BMI 的变化仍独立相关。结论 FTO 基因促进儿童时期(5 岁以后)体重的增加,且不因看电视时间等环境因素影响而减弱。

【关键词】 多态性,单核苷酸; 儿童; 体重; FTO 基因

Effects of FTO gene on weight change of children in a follow-up study CHEN Yan-yan, SHEN Yue, LI Guang-wei, WANG Xing-yu, WANG Jin-ping, JIANG Ya-yun, LI Hui. Endocrinology and Cardiovascular Disease Center, Fuwai Hospital & Cardiovascular Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: CHEN Yan-yan, Email: doc.yan@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association of FTO gene rs9939609 polymorphism with weight gain in children. **Methods** 390 children in elementary schools in Daqing city were enrolled in the present study. Body heights, weights were measured at 1st, 5th year. The rs99396099 single nucleotide polymorphism (SNP) in FTO was genotyped by allele-specific real-time PCR assay. Relationship between FTO gene and children's weight, the common effects of genetic and environmental factors were analyzed by multivariate regression analysis with SAS software package. **Results** (1) Adjusted sex, there was not significant differences among three genotypes with weight and BMI at 5 years old. (2) After follow-up 5 years, the body weight in group with genotype of AA was significant higher than that in TT group $[(41.32 \pm 7.30) \text{ kg vs. } (36.30 \pm 8.77) \text{ kg}, P < 0.05]$, and also BMI $[(19.72 \pm 0.92) \text{ kg/m}^2 \text{ vs. } (17.74 \pm 0.20) \text{ kg/m}^2, P < 0.05]$. As the change in weight and BMI from 5 to 10 years old, the genotype of AA was significant higher than that in TT group ($P < 0.05$). (3) Multivariate regression analysis showed that the change in BMI positively correlated with AA genotype after adjustment for sex and TV viewing time at the baseline. **Conclusions** FTO gene rs9939609 polymorphism significantly correlate with body weight in children, which enhance weight gain after 5 years of age. The increased body weights and BMI in subjects with AA genotype are not decreased by the TV viewing time.

【Key words】 Polymorphism, single nucleotide; Child; Body weight; FTO gene

肥胖已成为严重危害人类健康的社会问题。肥胖和超重会导致高血压、2 型糖尿病、冠心病等严重疾病^[1],从而增加死亡的风险。2007 年一项针对肥胖和 2 型糖尿病的研究发现,一系列 FTO 基因的单核苷酸多态性(SNP)与 2 型糖尿病有显著相关性^[2],是通过增加体重指数(BMI)来实现的,其机制与下丘脑调节食

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.20.082

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院北京协和医学院阜外心血管病医院内分泌与心血管病诊治中心(陈燕燕、李光伟);北京高血压联盟研究所(沈月、王兴宇);大庆市第一医院心血管病研究室(王金平、姜亚云、黎辉)

通讯作者: 陈燕燕, Email: doc.yan@medmail.com.cn

欲有关^[3]。近年来,许多欧美国家研究均报道了 FTO 基因与成人及儿童肥胖、脂肪分布及能量摄取相关^[4-6],在亚洲人种中也有相关报道^[7-8],但尚无在儿童中进行长期随访,观察 FTO 基因与体重增加的关系研究。

本研究对大庆地区 390 例学龄儿童进行 5 年的随访,探讨 FTO 基因 SNP rs9939609 多态性与基线和 5 年随访后体重、BMI 及体重变化之间的关系。

对象和方法

一、研究对象

本文研究对象为 1998 年来自大庆市区 4 所小学新入学的健康儿童,共 390 例,男 202 例,平均年龄 5.5 岁;女 188 例,平均年龄 5.4 岁,共随访 5 年。

二、方法

1. 一般情况调查:通过问卷调查收集出生体重、家庭人口、收入及每周看电视时间资料。

2. 人体的测量:被检儿童脱去鞋帽,只穿单衣。测身高、体重各两次,分别取均值(Ij-120 型体重计)。入选和随访第 5 年分别按上述方法测量身高和体重,BMI 由公式:体重/身高²(kg/m²)计算得到。

3. 基因多态性检测:取静脉血 5 ml,以 EDTA 抗凝。用红细胞裂解法从凝血块中提取白细胞,用盐析法从白细胞中提取基因组 DNA。用实时荧光定量 PCR 技术检测基因型(Gene Amp 5700 sequence detection system, Applied USA; Delta Z05, Roche; dNTP mixture, TaKaRa; rox, Eugene; SYBR Green I, Eugene)。PCR 反应条件:95 ℃、12 min,95 ℃、30 s,59 ℃、30 s;共 45 个循环。PCR 引物(5'-3')(上海生工):CP: ATTCTAGGT-TCCTTGCGACT; AS1: AGACTATCCAAGTGCATCACA, AS2: AGACTATCCAAGTGCATCACT。

三、统计学分析

各变量以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的组间比较采用方差分析。以卡方检验计算基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡,并进行基因型频率差异检验。以多因素线性回归分析探讨各变量之间的关系。统计学处理使用 SAS 9.1 软件完成。

结 果

一、FTO 基因 SNP rs9939609 基因型与等位基因频率的分布(表 1)

所有基因型及等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。该人群 TT 基因型 284 例,占 72.8%,TA 基因型 93 例,占 23.9%;AA 基因型 13 例,占 3.3%。等位基因频率:T:0.85;A:0.15。男、女性别比较基因型和等位基因频率均无统计学差异($P > 0.05$)。

二、FTO 基因 SNP rs9939609 多态性与 5 岁及 5 年后随访体重及 BMI 的关联(表 2)

调整性别因素影响后,TT、TA 和 AA 各基因型儿童出生时体重无统计学差异($P > 0.05$)。入组时(5 岁)各基因型身高、体重和 BMI 亦无统计学差异,AA 基因型儿童在 5 岁时体重和 BMI 略高于 TT 和 TA 基因型儿童,但无统计学差异(体重:AA 基因型 vs. TT 基因型, $P = 0.26$,AA 基因型 vs. TA 基因型, $P = 0.89$;BMI: AA 基因型 vs. TT 基因型, $P = 0.31$,AA 基因型 vs. TA 基因型, $P = 0.98$)。5 年后随访,AA 基因型儿童体重明显高于 TT 基因型组儿童[(41.32 ± 7.30) kg vs. (36.30 ± 8.77) kg, $P < 0.05$],BMI 亦如此[(19.72 ± 0.92) kg/m² vs. (17.74 ± 0.20) kg/m², $P < 0.05$]。从体重变化来看,AA 基因型儿童 5 年后体重增加了 17.48 kg,明显高于 TT 和 TA 基因型增加的数量,且有统计学差异($P < 0.05$)。5 年后随访 BMI 的变化:AA 基因型增加了 3.62 kg/m²,TA 基因型增加了 2.53 kg/m²,TT 基因型则增加了 2.22 kg/m²,AA 基因型组也明显高于 TT 基因型组($P < 0.05$)。

三、FTO 基因与 BMI 的变化和看电视时间之间的关系(表 3)

多因素回归分析,调整性别影响后,随访 5 年 BMI 的变化与 AA 基因型呈显著正相关($P = 0.023$)。加入看电视时间这个环境因素后,BMI 的变化不仅与看电视时间相关($P = 0.025$),而且与基因型的相关性仍然存在($P = 0.018$)。

表1 不同性别 FTO 基因 SNP rs9939609 基因型和等位基因频率的比较($n=390$)

性别	例数	TT[例,(%)]	TA[例,(%)]	AA[例,(%)]	等位基因(频数)	
					T	A
男	202	145(71.8)	52(25.7)	5(2.5)	0.85	0.15
女	188	139(73.9)	41(21.8)	8(4.3)	0.85	0.15
合计		284(72.8)	93(23.9)	13(3.3)	0.85	0.15

表2 FTO 基因 SNP rs9939609 基因型在 5 岁入组时、随访 5 年后体重、BMI 及其变化的比较(调整性别影响后)($\bar{x} \pm s, n=390$)

基因型	例数	出生体重(kg)	入组时身高(cm)	入组时体重(kg)	入组时 BMI(kg/m ²)
TT	284	3.35 ± 0.45	120.22 ± 4.88	22.55 ± 4.25	15.52 ± 0.12
TA	93	3.44 ± 0.48	120.22 ± 4.49	22.56 ± 3.34	15.53 ± 0.12
AA	13	3.47 ± 0.46	121.23 ± 4.64	23.84 ± 3.08	16.10 ± 0.57

基因型	随访 5 年后身高(cm)	随访 5 年后体重(kg)	随访 5 年后 BMI(kg/m ²)	体重 ^a (kg)	BMI ^a (kg/m ²)
TT	142.44 ± 6.20	36.30 ± 8.77	17.74 ± 0.20	13.76 ± 0.34	2.22 ± 0.13
TA	142.41 ± 5.64	36.92 ± 9.37	18.05 ± 0.35	14.32 ± 0.60	2.53 ± 0.22
AA	144.29 ± 6.83	41.32 ± 7.30 ^b	19.72 ± 0.92 ^b	17.48 ± 1.60 ^b	3.62 ± 0.59 ^b

注:^a为随访 5 年后体重及 BMI 的变化值;与 TT 基因型比较,^b $P < 0.05$

表3 随访 5 年后 FTO 基因与 BMI 的变化和看电视时间的关系(因变量 = BMI 变化值)($n=390$)

自变量	β	SE	P 值
模型 1			
性别	-0.30	0.22	0.167
基因型(TT/TA/AA)	0.47	0.20	0.023
截距	86.83		
模型 2			
性别	-0.30	0.22	0.155
看电视时间	0.04	0.02	0.025
基因型(TT/TA/AA)	0.48	0.20	0.018
截距	2.07		

讨 论

由于肥胖儿童数量近几年快速的增长,由此引起大量与肥胖相关的代谢性疾病已经成为全球不容忽视的一个社会问题,因此有必要在早期进行干预,预防肥胖的发生和由此引起的代谢性疾病。而在儿童这一特殊人群中进行易感基因检测,很少受到其他混杂因素的影响,能更真实地反映肥胖与基因的关联性。

2007年,Frøyling等发现FTO基因位于16q12.2上,其第1内含子的rs9939609与成人和儿童肥胖具有高度相关性。随后在欧洲几项独立研究中,也分别报道了该基因多态性与高加索人群、西班牙及芬兰人群BMI和肥胖的相关性^[9-11]。近年来,FTO基因SNP rs9939609多态性在亚洲人群也有一些研究报道,但结果不十分一致。Chang等^[7]报道,FTO基因rs9939609多态性与中国台湾成人肥胖和BMI存在相关性,但与2型糖尿病无相关性。国内已发表文章报道在上海和北京的成人研究中未发现其与肥胖、BMI和糖尿病之间的关联性。近年在上海青少年人群中的研究结果,rs9939609AA基因型频率在肥胖和超重组高于正常体重组,但未发现不同基因型对代谢指标产生影响^[12]。FTO基因与肥胖相关的研究一直是近年来研究领域的热点。该基因分布于下丘脑,参与调节饮食。在FTO基因参与蛋白质表达方面,有研究发现FTO的蛋白空间

结构与通过去除一个甲基团修复 DNA 的酶极其相似。FTO 基因编码形成 2-氧戊二酸盐核苷酸去甲基酶, 包含与 Fe^{2+} 以及 2-酮戊二酸依赖的加氧酶相同的基序, 能够使 DNA 去甲基化。但是 FTO 酶去甲基化作用和进食的关系以及它们又是如何影响肥胖的进程目前还不清楚。FTO 基因中的 rs9939609 是单核苷酸多态性中置换的共同位点, 近年来许多学者都在研究这个位点的 SNPs。Wählén 等^[13] 研究显示 rs9939609 与脂肪细胞功能和组织基因表达存在联系, rs9939609 的 mRNA 在肥胖人中表达增加, 并且主要分布在腹部的脂肪堆积较多的部位。

本研究选择 5~6 岁学龄儿童作为研究对象。在基线时, 各基因型携带者的体重、BMI 和身高均没有显示出统计学差异, 而且出生体重也无差异。但是经过 5 年后的随访发现, AA 基因型体重较 TT 基因型者增多 5 kg, 而身高仅增加不到 2 cm。BMI 则增加 2 kg/m^2 。此结果与 Frayling 等^[2] 在英国儿童中的研究相似, 该结果显示, rs9939609 基因型与出生体重无关, 但 A 等位基因与 7 岁时的 BMI 升高相关, 并且这种相关持续到 11 岁。从体重和 BMI 的变化来看, 本研究 AA 基因型增加最多, 体重平均增加近 17.5 kg, BMI 平均增加 3.62 kg/m^2 。与 TT 基因型相比, 有显著性差异; TA 基因型较 TT 基因型有增加趋势, 但不足以达到统计学差异。说明 A 等位基因对体重的影响是在儿童生长的后期(快速生长期)而非早期阶段, 而且 AA 型纯合子的影响力度要远大于 TA 型杂合子。

多因素线性回归分析显示, 调整性别因素后, AA 基因型与 5~10 岁 BMI 的变化正相关, 进一步证明 SNP rs9939609 在儿童期对体重起到一定的促增长作用。同时也可以看到, 加入看电视时间这个环境因素后, AA 基因型对 BMI 变化的作用并未被减弱, 说明 FTO 基因对体重增加的影响独立于环境因素。因此携带 AA 基因型的儿童更应减少看电视时间, 增加运动, 以减少遗传和生活方式对体重增加的双重作用。

本研究首次报道了 FTO 基因多态性对中国汉族儿童 5~10 岁体重和 BMI 增加的影响, 并且发现 SNP rs9939609 AA 基因型对体重的促进作用不因看电视时间的影响而减弱。本研究的局限性在于亚洲人种 rs9939609 A 等位基因频率远低于欧洲人群, 而且在杂合子人群中未看到对体重增加的显著性, 因此需要增大样本量进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] 黄辉, 陈洁, 王景峰, 等. EETs 下调在高脂诱导肥胖相关高血压中的作用. 中国病理生理杂志, 2008, 24: 2113-2116.
- [2] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, 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: 889.
- [3] Haupt A, Thamer C, Staiger H, et al. Variation in the FTO gene influences food intake but not energy expenditure. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009, 117: 194-197.
- [4] Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity (Silver Spring), 2008, 16: 1961-1965.
- [5] Klötting N, Schleinitz D, Ruschke K, et al. Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. Diabetologia, 2008, 51: 641-647.
- [6] Haupt A, Thamer C, Machann J, et al. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. Obesity (Silver Spring), 2008, 16: 1969-1972.
- [7] Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. Diabetes, 2008, 57: 2245-2252.
- [8] Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. J Hum Genet, 2008, 53: 546-553.
- [9] González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. Clin Endocrinol, 2009, 70: 390-393.
- [10] Peeters A, Beckers S, Verrijken A, et al. Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. Mol Genet Metab, 2008, 93: 481-484.
- [11] Al-Attar SA, Pollex RL, Ban MR, et al. Association between the FTO rs9939609 polymorphism and the metabolic syndrome in a non-Caucasian multi-ethnic sample. Cardiovasc Diabetol, 2008, 7: 5.
- [12] 曹凌峰, 罗飞宏, 支涤静, 等. FTO 基因 SNP rs9939609, rs1421085 多态性与儿童青少年肥胖及其代谢指标的相关性研究. 中国循证儿科

杂志,2010,5:46-50.

- [13] Wählén K, Sjölin E, Hoffstedt J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass-and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. J Lipid Res, 2008, 49:607-611.

(收稿日期:2011-09-10)

(本文编辑:戚红丹)

陈燕燕,沈月,李光伟,等.FTO基因多态性与儿童肥胖的关联研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(20):6007-6011.