



Оригинальная статья

# Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* у жителей средней полосы и Крайнего Севера России

Погожева А.В.<sup>1,2</sup> • Сорокина Е.Ю.<sup>1,2</sup> • Сокольников А.А.<sup>1</sup>

**Погожева Алла Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>; профессор кафедры гигиены питания и токсикологии<sup>2</sup>

✉ 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 698 53 80. E-mail: allapogozheva@yandex.ru

**Сорокина Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний<sup>1</sup>; доцент кафедры гигиены питания и токсикологии<sup>2</sup>

**Сокольников Андрей Арнольдович** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Клиники<sup>1</sup>

**Актуальность.** Показано, что обеспеченность витамином D зависит от величины индекса массы тела (ИМТ). Вклад в развитие дефицита витамина D вносят генетические полиморфизмы. **Цель** – изучить обеспеченность витамином D населения разных регионов Российской Федерации в зависимости от величины ИМТ и полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO*. **Материал и методы.** Идентификация полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* проведена у 311 человек (136 проживали в средней полосе России, 175 – на Крайнем Севере). Концентрацию в сыворотке крови 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) определяли иммуноферментным методом в осенне-зимний период. Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, и амплификатора CFX96 Real Time System (“Bio-Rad”, США). Изучали полиморфизмы rs9939609 гена связи с жировой массой и ожирением (*FTO*), местоположение 16q12.2, а также rs2228570 гена рецептора витамина D (*VDR*), местоположение 12q13.11. **Результаты.** Выраженный дефицит витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) отмечался у 39,7% (54/136) населения средней полосы России, у 40% (14/35) пришлых и у 30,7% (43/140) коренных жителей Крайнего

Севера (ненцы). При ожирении у жителей средней полосы России уровень 25(OH)D в сыворотке крови был ниже, а у коренного населения Крайнего Севера – выше, чем при ИМТ < 30 ( $p < 0,05$ ). У коренного населения северного региона выявлена статистически значимая связь аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* (отношение шансов (ОШ) 2,5, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,46–4,27],  $p = 0,0006$ ) и генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* (ОШ 8,83, 95% ДИ [0,94–82,5],  $p = 0,02$ ) с дефицитом витамина D. **Заключение.** Ассоциация между ожирением и обеспеченностью витамином D у людей с полиморфизмами rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* зависит от их этнической принадлежности.

**Ключевые слова:** ожирение, витамин D, полиморфизм rs2228570 гена *VDR*, полиморфизм rs9939609 гена *FTO*

**Для цитирования:** Погожева АВ, Сорокина ЕЮ, Сокольников АА. Ассоциации ожирения с обеспеченностью витамином D в зависимости от полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* у жителей средней полосы и Крайнего Севера России. Альманах клинической медицины. 2019;47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.

Поступила 23.01.2019; принята к публикации 07.03.2019; опубликована 01.04.2019

<sup>1</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



**В** настоящее время известны многочисленные биологические эффекты витамина D, связанные с его влиянием на процессы метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), экспрессию более 1000 генов, отвечающих за риск развития алиментарно-зависимых заболеваний. Эти эффекты осуществляются через его взаимодействие со специфическим рецептором, который кодируется геном *VDR* (локализован на хромосоме 12q13.11).

Выявлен целый ряд генетических полиморфизмов гена *VDR*, ассоциированных с уровнем в крови 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D), а также с различными метаболическими нарушениями. Полиморфизм rs2228570 расположен в экзоне 2-го стартового кодона гена *VDR*, содержит 2 аллеля – С и Т [1].

Обнаружена связь этого полиморфизма с обеспеченностью витамином D в европейских популяциях [2] и у людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. В ряде работ показана связь полиморфизма гена *VDR* со снижением минеральной плотности костной ткани [4] и с риском развития сахарного диабета 1-го типа [5].

Установлено, что дефицит витамина D наблюдается у людей с избыточной массой тела и ожирением [6–8]. Вместе с тем в группе жителей Канады не определили наличия связи полиморфизма rs2228570 гена *VDR* с уровнем 25(OH)D в сыворотке крови [9].

Ввиду этого особый интерес представляет изучение влияния полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с ожирением, на развитие дефицита этого витамина. Имеются лишь единичные исследования, результаты которых недостаточны для того, чтобы сделать обоснованные выводы о влиянии этого полиморфизма на обеспеченность витамином D [10].

Целью настоящей работы было изучение обеспеченности витамином D населения разных регионов Российской Федерации (РФ) в зависимости от величины индекса массы тела (ИМТ) и полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO*.

## Материал и методы

Восенне-зимний период были обследованы 311 человек: из них 136 проживали в средней полосе РФ (средний возраст  $38 \pm 1,65$  года), 175 – в условиях Крайнего Севера ( $44 \pm 0,98$  года). Проживающие в средней полосе России (111 женщин и 25 мужчин) были обследованы в консультативно-диагностическом центре «Здоровое и спортивное

питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Обследование коренного и пришлого населения Крайнего Севера (138 женщин и 37 мужчин) проводили в поселках Тазовский и Гыда Тазовского района – муниципального образования на северо-востоке Ямало-Ненецкого автономного округа. Среди обследованных 80% (140/175) составляло коренное население (ненцы), ведущее оседлый, кочевой или полукочевой образ жизни, а 20% – пришлое (13% – русские, 7% – представители других национальностей: украинцы, татары, чуваш и др.). Коренное население (ненцы) среди жителей северного региона составляло 80% (140/175). Проведение исследований было одобрено ученым советом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в 2017 г. при утверждении НИР № 0529-2016-0024. Все участники исследования подписали информированное согласие.

ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (м)<sup>2</sup>. Для анализа полученных данных использовали следующие критерии: ИМТ < 18,5 – недостаточная масса тела, от 18,5 до 24,9 – нормальная масса тела; от 25 до 29,9 – избыточная масса тела; > 30 – ожирение.

Обеспеченность витамином D оценивали по его уровню в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены. Концентрацию в сыворотке крови 25(OH)D определяли иммуноферментным методом с использованием наборов 25 Hydroxy Vitamin D EIA (“Immunodiagnostic Systems Ltd”, Великобритания).

Для проведения оценки связи изучаемых генетических полиморфизмов с дефицитом витамина D использовали метод «случай – контроль». Для этого обследуемых разделили на 2 группы: в 1-ю вошли участники исследования с содержанием 25(OH)D в сыворотке крови на уровне  $\geq 20$  нг/мл (контроль), во 2-ю – с содержанием 25(OH)D < 20 нг/мл (дефицит витамина D – «случай»). Для расчета размера выборки в исследовании «случай – контроль» использовали программу Epi info™ (<http://www.cdc.gov/epiinfo/>).

ДНК выделяли из буккального эпителия стандартным методом, с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, затем ее сорбировали на покрытые силикагелем магнитные частицы, осуществляли отмывку этиловым спиртом и на конечном этапе проводили элюцию в буферный раствор.

ДНК выделяли с использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», РФ) на автоматической станции eрMotion 5075 (“Eppendorf”, Германия).



Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени при помощи TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК, реагентов («Синтол», РФ) и амплификатора CFX96 Real-Time System («Bio-Rad», США).

Статистическую обработку результатов (расчет частот встречаемости генотипов, средние значения содержания витамина D) проводили в системе PASW Statistics 20. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Для оценки статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Для расчета отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ) использовали программу De Finetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hw1.pl>).

## Результаты

Анализ обеспеченности витамином D показал: в средней полосе РФ сниженный уровень 25(OH)D

в крови ( $< 20$  нг/мл) отмечался у 39,7% (54/136) обследованных: у 35,1% (27/77) с нормальной массой тела и у 44% (11/25) с ожирением.

Что касается содержания витамина 25(OH)D в сыворотке крови, наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) его снижение у обследуемых с избыточной массой тела и ожирением по сравнению с людьми, имеющими ИМТ  $< 25$  (табл. 1).

Среди жителей Крайнего Севера недостаточная обеспеченность витамином D была выявлена у 35,4% (62/175) всех обследованных: у 30,7% (43/140) коренного и у 40% (14/35) пришлого населения. При этом у пришлого населения северного региона, так же как и средней полосы РФ, данный показатель был статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем у коренного населения (см. табл. 1).

У коренных жителей Арктики, страдающих ожирением, содержание витамина 25(OH)D в сыворотке крови было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с обследуемыми с ИМТ  $< 30$ . Вместе с тем концентрация 25(OH)D в крови у пришлого населения не изменялась в зависимости от ИМТ (см. табл. 1).

Результаты изучения полиморфизма rs2228570 (ген VDR) в группе проживающих

**Таблица 1.** Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови обследованных из разных регионов Российской Федерации в зависимости от индекса массы тела ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Содержание в сыворотке крови 25(OH)D, нг/мл			
	все обследованные (n = 311)	ИМТ < 25 (n = 140)	25 ≤ ИМТ < 30 (n = 95)	ИМТ ≥ 30 (n = 76)
Население средней полосы России (n = 136)	23,8 ± 0,76*	28,4 ± 1,5	21,2 ± 2,6	20,4 ± 1,4**
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)	27,3 ± 1,4	24,6 ± 1,7	26,3 ± 2,4	32,6 ± 2,7
Пришлого население Крайнего Севера (n = 35)	21 ± 1,8*	21,5 ± 2,8	19,6 ± 3,1	22,3 ± 3,9*

ИМТ – индекс массы тела

Статистически значимое различие между показателями относительно коренного населения Крайнего Севера: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,001$

**Таблица 2.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена VDR у обследованных из разных регионов Российской Федерации

Группа обследованных	Распределение генотипов, n (%)			Частота аллелей, n (%)		ОШ [95% ДИ] p для аллеля С
	ТТ	СТ	СС	Т	С	
Население средней полосы России (n = 136)	57 (41,9)	49 (36)	30 (22,1)	163 (59,9)	109 (40,1)	
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)	14 (10,3)	52 (37,1)	74 (52,6)	78 (27,9)	202 (72,1)	3,74 [2,62–5,33] $p = 3,7 \times 10^{-13}$
Пришлого население Крайнего Севера (n = 35)	11 (31,4)	13 (37,2)	11 (31,4)	35 (50)	35 (50)	2,5 [1,46–4,27] $p = 0,0006$

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

**Таблица 3.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs2228570 гена *VDR* в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови обследованных из разных регионов Российской Федерации

Содержание 25(OH)D, нг/мл	Распределение генотипов, n (%)			Частота аллелей, n (%)		ОШ [95% ДИ] Аллель риска С
	ТТ	СТ	СС	Т	С	
Население средней полосы России (n = 136)						
< 20 (n=54)	24 (44,4)	19 (35,2)	11 (20,4)	62	38	0,9 [0,54–1,5] p=0,56
≥ 20 (n=82)	33 (40,2)	30 (36,7)	19 (23,1)	58,5	41,4	
Коренное население Крайнего Севера (n = 140)						
< 20 (n=43)	2 (4,6)	10 (23,3)	31 (72,1)	16,3	83,7	2,78 [1,46–5,28] p=0,001
≥ 20 (n=97)	16 (16,5)	36 (37,1)	45 (46,4)	35	65	
Пришлое население Крайнего Севера (n = 35)						
< 20 (n=14)	3 (21,4)	3 (21,4)	8 (57,2)	32,1	67,9	2,56 [0,94–6,94] p=0,06
≥ 20 (n=21)	7 (33,3)	9 (42,8)	5 (23,9)	54,7	45,3	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

в средней полосе РФ показали, что 22,1% (30/136) из них являются носителями аллеля С в гомозиготном состоянии и 36% (49/136) – в гетерозиготном. Частота встречаемости аллеля С в этой группе составила 40,1% (табл. 2).

У коренных жителей Крайнего Севера аллель С отмечался в 2,5 раза чаще, чем аллель Т. Генотип СС был выявлен практически у половины обследованных этого региона, СТ – чуть более чем у 1/3, а генотип ТТ – у каждого 7-го. При этом минорный аллель (Т) встречался на 22,1% чаще у пришлое населения по сравнению с коренным (ОШ 2,5, 95% ДИ [1,46–4,27], p=0,0006). Полученные данные подтверждают зависимость проявлений полиморфизма rs2228570 (ген *VDR*) от этнической принадлежности обследованных и региона их проживания (см. табл. 2).

Как видно из табл. 3, в группе жителей средней полосы РФ не удалось установить связь между содержанием витамина 25(OH)D в сыворотке крови и полиморфизмом rs2228570 (ген *VDR*).

Анализ результатов генотестирования выявил у коренного населения Арктической зоны статистически значимую связь между дефицитом витамина D и наличием аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* (ОШ=2,78, 95% ДИ [1,46–5,28], p=0,001). Для пришлое населения этого региона положительная ассоциация дефицита витамина D с аллелем С не достигала уровня статистической значимости (см. табл. 3).

У коренных жителей северного региона, носителей генотипов СС и СТ полиморфизма rs2228570 гена *VDR*, уровень 25(OH)D в сыворотке крови был статистически значимо ниже, чем у носителей ТТ-генотипа, что подтверждает связь аллеля С со сниженной обеспеченностью витамином D (табл. 4). У пришлое населения Арктики и жителей средней полосы РФ, напротив, уровень витамина D у носителей аллеля С как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии не отличался от аналогичного показателя у носителей генотипа ТТ (см. табл. 4).

Представлялось интересным изучить связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, ассоциированного с ожирением, с уровнем обеспеченности витамином D. В результате проведенных исследований была обнаружена статистически значимая более низкая концентрация 25(OH)D в сыворотке крови носителей генотипа АА этого полиморфизма по сравнению с генотипом ТТ у коренных жителей Арктики (см. табл. 4). У пришлое населения и жителей средней полосы РФ связи изучаемого генетического полиморфизма с обеспеченностью витамином D выявлено не было.

При проведении исследования по типу «случай – контроль» была подтверждена статистически значимая связь между дефицитом витамина D и АА генотипом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* для коренного населения Крайнего Севера (табл. 5). В то же время у пришлое населения региона этой связи не отмечалось.



**Таблица 4.** Содержание витамина D в сыворотке крови обследованных в зависимости от генотипа полиморфизмов rs2228570 гена *VDR* и rs9939609 гена *FTO* (M±m)

Группа обследованных	Концентрация 25(OH)D, нг/мл					
	rs2228570 гена <i>VDR</i>			rs9939609 гена <i>FTO</i>		
	ТТ	СТ	СС	ТТ	АТ	АА
Коренное население Крайнего Севера (n=140)	39,8±5,7	25,7±1,6*	25,4±1,8**	28,3±2,2	27,6±1,6	19,4±2,8*
Пришлое население Крайнего Севера (n=35)	20,6±3,1	24,9±4,2	17,7±1,6	19±1,8	24,8±4,2	18,3±3,2

Статистически значимое отличие от показателя носителей генотипа ТТ: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01

## Обсуждение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о наличии выраженного дефицита витамина D (уровень 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл) у 39,4% населения средней полосы РФ, у 39,8% пришлых и у 30,6% коренных жителей Крайнего Севера. Более низкая частота встречаемости дефицита витамина D у коренного населения северного региона может быть связана с особенностями питания (значительным потреблением жирной морской рыбы) [11].

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови коренного населения Арктической зоны РФ, страдающего ожирением, была статистически значимо выше, чем у обследуемых с ИМТ < 30. Этой закономерности не наблюдалось у пришлое население Крайнего Севера.

Вместе с тем у населения средней полосы РФ отмечалось статистически значимое более низкое значение этого показателя в случае наличия ожирения, что подтверждает данные литературы о связи обеспеченности этим витамином с количеством жировой ткани в организме. Полученные в настоящем исследовании данные также согласуются с результатами других исследований, в которых обеспеченность населения витамином D различалась в зависимости от этнической принадлежности [6–8].

Эти этнические различия в обеспеченности витамином D могут быть связаны в первую очередь с генетическими факторами. И действительно, у коренного населения Арктики частота встречаемости аллеля С rs2228570 гена рецептора витамина D (*VDR*) равнялась 72,1% и была выше, чем у пришлое населения (50%) и у жителей средней полосы РФ (40,1%).

Частота встречаемости аллеля С в группе пришлое населения Крайнего Севера (50%) была аналогична таковой у русского населения Европейской части РФ (57,8%), в Республике Коми (52,3%) и европейских популяциях (52,5%) [12].

По данным литературы, у африканского и азиатского населения установлена более высокая частота встречаемости аллеля С: 83,3 и 64,6% соответственно. В отдельных странах ее величина составила 68,5 (Великобритания), 66,5 (Франция), 68,5 (Япония), 77% (Индия), что несколько превышает этот показатель в РФ и европейской популяции в целом [13]. У коренного населения Крайнего Севера частота встречаемости аллеля С (72,1%) оказалась близка к аналогичному показателю в Японии и Индии.

Анализ результатов генотипирования выявил статистически значимую связь между аллелем С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и дефицитом витамина D у коренного населения северного региона.

Наряду с этим при обследовании коренного населения северного региона РФ была

**Таблица 5.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в зависимости от уровня витамина D в сыворотке крови

Содержание 25(OH)D, нг/мл	Распределение генотипов, n (%)		ОШ [95% ДИ] для генотипа АА
	ТТ+АТ	АА	
Население средней полосы России			
< 20 (n=54)	39 (72,3)	15 (27,7)	1,09 [0,54–2,18] p=0,81
≥ 20 (n=82)	66 (80,3)	16 (19,7)	
Коренное население Крайнего Севера			
< 20 (n=43)	37 (86,1)	6 (13,9)	8,83 [0,94–82,5] p=0,02
≥ 20 (n=97)	95 (97,9)	2 (2,1)	
Пришлое население Крайнего Севера			
< 20 (n=14)	12 (85,8)	2 (14,2)	1,5 [0,14–16,32] p=0,71
≥ 20 (n=21)	19 (90,4)	2 (9,6)	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



продемонстрирована статистически значимая связь между дефицитом витамина 25(OH)D и AA генотипом полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в отличие от пришлого населения этого региона и населения средней полосы РФ.

В наших более ранних исследованиях частота генотипа AA этого полиморфизма среди коренного населения северного региона составляла 9,2%, а среди пришлого – 21,2% [14]. В настоящей работе показано, что среди коренного населения с дефицитом витамина D генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* встречался в 8,1 раза чаще, чем в группе жителей средней полосы РФ с дефицитом витамина D.

Генотип AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* связан с риском развития ожирения в разных этнических группах [15]. В исследованиях, проведенных в южных широтах (Южная Америка), установлено, что этот полиморфизм у людей с ожирением наиболее часто встречается при дефиците витамина D [10].

В ходе настоящего исследования у коренных жителей Крайнего Севера не обнаружили ассоциации дефицита витамина D с ожирением, но выявили связь с генотипом AA полиморфизма

rs9939609 гена *FTO*. В наших более ранних работах у этого контингента с ожирением не было установлено также ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. Кроме того, частота аллеля А этого полиморфизма в данном регионе была на 15% ниже, чем в европейских популяциях и центральных регионах РФ [14].

## Заключение

Результаты проведенных исследований выявили целый ряд этнических особенностей связи концентрации витамина D в сыворотке крови людей с ожирением. У жителей средней полосы РФ обнаружена ассоциация между ожирением и недостаточной обеспеченностью этим витамином. Наличие ожирения у коренных жителей Крайнего Севера не связано с дефицитом витамина D: уровень этого витамина в сыворотке крови у них статистически значимо выше, чем при ИМТ < 30. При этом у коренного населения Арктической зоны имеется статистически значимая ассоциация аллеля С полиморфизма rs2228570 гена *VDR* и генотипа AA полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с дефицитом витамина D. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы Фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 0529-2016-0024).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

А.В. Погожева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание и редактирование текста; Е.Ю. Сорокина – проведение молекулярно-генетических исследований, анализ и интерпретация полученных результатов; А.А. Сокольников – проведение биохимических исследований (содержание витамина D в биологическом материале), редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература

1. Kılıç S, Silan F, Hız MM, Işık S, Ögretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSMI, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):106–10. doi: 10.18176/jiaci.0020.
2. Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, Lewis S, Evans DM, Fraser WD, Kemp JP, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Lane JA, Smith GD, Lathrop M, Martin RM. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):205–18. doi: 10.1007/s10552-014-0500-5.
3. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:304250. doi: 10.1155/2014/304250.
4. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, Fendler W, Chlebna-Sokół D. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6243–50. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
5. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3):e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
6. Каронова ТЛ, Гринева ЕН, Михеева ЕП, Беляева ОД, Красильникова ЕИ, Никитина ИЛ. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитоклинов у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(6):19–23.
7. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT



- Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouwehand WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
8. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013;131(1):e152–61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
9. Larcombe L, Mookherjee N, Slater J, Slivinski C, Dantouze J, Singer M, Whaley C, Denecheze L, Matyas S, Decter K, Turner-Brannen E, Ramsey C, Nickerson P, Orr P. Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis. *Int J Circumpolar Health.* 2015;74(1):28952. doi: 10.3402/ijch.v74.28952.
10. Lourenço BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA; ACTION Study Team. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes.* 2014;63(2):808–14. doi: 10.2337/db13-1290.
11. Батурин АК, Погожева АВ, Кешабыанц ЭЭ, Старовойтов МЛ, Кобелькова ИВ, Камбаров АО. Изучение питания, антропометрических показателей и состава тела у коренного и пришлого населения российской Арктики. *Вопросы питания.* 2017;86(5):12–8. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00070.
12. Козлов АИ, Вершубская ГГ, Негашева МА. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборках населения Европейской России и Приуралья. *Пермский медицинский журнал.* 2016;33(5):60–6. doi: 10.17816/pmj33560-66.
13. Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, Al Safar H. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (Fok1) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene.* 2015;6:49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
14. Батулин АК, Сорокина ЕЮ, Погожева АВ, Кешабыанц ЭЭ, Кобелькова ИВ, Камбаров АО, Елизарова ЕВ, Тутельян ВА. Изучение ассоциации полиморфизмов rs993609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопросы питания.* 2017;86(3):32–9. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00042.
15. Harbron J, van der Merwe L, Zaahl MG, Kotze MJ, Senekal M. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients.* 2014;6(8):3130–52. doi: 10.3390/nu6083130.
1. Kılıç S, Silan F, Hiz MM, Işık S, Öğretmen Z, Özdemir Ö. Vitamin D receptor gene BSM1, FOK1, APA1, and TAQ1 polymorphisms and the risk of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):106–10. doi: 10.18176/jiaci.0020.
2. Gilbert R, Bonilla C, Metcalfe C, Lewis S, Evans DM, Fraser WD, Kemp JP, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Lane JA, Smith GD, Lathrop M, Martin RM. Associations of vitamin D pathway genes with circulating 25-hydroxyvitamin-D, 1,25-dihydroxyvitamin-D, and prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2015;26(2):205–18. doi: 10.1007/s10552-014-0500-5.
3. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int.* 2014;2014:304250. doi: 10.1155/2014/304250.
4. Jakubowska-Pietkiewicz E, Młynarski W, Klich I, Fendler W, Chlebna-Sokół D. Vitamin D receptor gene variability as a factor influencing bone mineral density in pediatric patients. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):6243–50. doi: 10.1007/s11033-012-1444-z.
5. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Associations between two polymorphisms (Fok1 and Bsm1) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
6. Karonova TL, Grineva EN, Mikheeva EP, Belyaeva OD, Krasil'nikova EI, Nikitina IL. The level of vitamin D and its relationship with the amount of fatty tissue and adipocytokine content in the women of reproductive age. *Problems of endocrinology.* 2012;58(6):19–23. Russian.
7. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandepout L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzog KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouwehand WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
8. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013;131(1):e152–61. doi: 10.1542/peds.2012-1711.
9. Larcombe L, Mookherjee N, Slater J, Slivinski C, Dantouze J, Singer M, Whaley C, Denecheze L, Matyas S, Decter K, Turner-Brannen E, Ramsey C, Nickerson P, Orr P. Vitamin D, serum 25(OH)D, LL-37 and polymorphisms in a Canadian First Nation population with endemic tuberculosis. *Int J Circumpolar Health.* 2015;74(1):28952. doi: 10.3402/ijch.v74.28952.
10. Lourenço BH, Qi L, Willett WC, Cardoso MA; ACTION Study Team. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes.* 2014;63(2):808–14. doi: 10.2337/db13-1290.
11. Батурин АК, Погожева АВ, Кешабыанц ЭЭ, Старовойтов МЛ, Кобелькова ИВ, Камбаров АО. The study of nutrition, anthropometric testes and body composition among native and alien population of Russian Arctic. *Problems of Nutrition.* 2017;86(5):12–8. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00070.
12. Козлов АИ, Вершубская ГГ, Негашева МА. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Perm Medical Journal.* 2016;33(5):60–6. Russian. doi: 10.17816/pmj33560-66.
13. Osman E, Al Anouti F, El Ghazali G, Haq A, Mirgani R, Al Safar H. Frequency of rs731236 (Taql), rs2228570 (Fok1) of Vitamin-D Receptor (VDR) gene in Emirati healthy population. *Meta Gene.* 2015;6:49–52. doi: 10.1016/j.mgene.2015.09.001.
14. Батулин АК, Сорокина ЕЮ, Погожева АВ, Кешабыанц ЭЭ, Кобелькова ИВ, Камбаров АО, Елизарова ЕВ, Тутельян ВА. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population. *Problems of Nutrition.* 2017;86(3):32–9. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00042.
15. Harbron J, van der Merwe L, Zaahl MG, Kotze MJ, Senekal M. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients.* 2014;6(8):3130–52. doi: 10.3390/nu6083130.



## Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the midland and the Extreme North of Russia

A.V. Pogozeva<sup>1,2</sup> • E.Yu. Sorokina<sup>1,2</sup> • A.A. Sokolnikov<sup>1</sup>

**Background:** It has been shown that vitamin D availability depends on the body mass index (BMI). Genetic polymorphisms contribute to the development of vitamin D deficiency. **Aim:** To study the availability of vitamin D in the population of various regions of the Russian Federation, depending on the BMI values and the rs2228570 polymorphisms of the *VDR* gene and rs9939609 of the *FTO* gene. **Materials and methods:** The rs2228570 polymorphisms of the *VDR* gene and rs9939609 of the *FTO* gene were identified in 311 subjects (136, from the midland of Russia, and 175 from the Far North). Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were measured by an immunoenzyme assay in the autumn and winter seasons. Genotyping was performed with the allele-specific amplification and real-time detection of results using TaqMan probes complementary to the polymorphic DNA segments and the CFX96 Real Time System amplifier (Bio-Rad, USA). We studied associations of the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene located at 16q12.2, as well as the rs2228570 polymorphism of the vitamin D receptor gene (*VDR*) located at 12q13.11. **Results:** Frank vitamin D deficiency (serum 25 (OH) D level < 20 ng/ml) was observed in 39.7% (54/136) of the sample from the midland, in 40% (14/35) of the migrants and in 30.7% (43/140) of the indigenous inhabitants of the Far North (Nenets). Obese residents of the midland Russia

had significantly lower serum 25(OH)D levels, and the indigenous population of the Far North had significantly higher levels than those with BMI < 30 ( $p < 0.05$ ). In the indigenous population of the Northern Region, there was a significant association between vitamin D deficiency and C allele of the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene (odds ratio [OR] 2.5, 95% confidence interval [CI] 1.46–4.27,  $p = 0.0006$ ) and the AA genotype of the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene (OR 8.83, 95% CI 0.94–82.5,  $p = 0.02$ ). **Conclusion:** The association between obesity and vitamin D availability in the individuals with the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene depends on their ethnicity.

**Key words:** obesity, vitamin D, rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene, rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene

**For citation:** Pogozeva AV, Sorokina EYu, Sokolnikov AA. Associations between obesity and vitamin D availability depending on the rs2228570 polymorphism of the *VDR* gene and rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the midland and the Extreme North of Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-015.

Received 23 January 2019; accepted 7 March 2019; published 01 April 2019

**Alla V. Pogozeva** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Epidemiology of Nutrition and Genodiagnosics of Alimentary-dependent Diseases<sup>1</sup>; Professor, Department of Food Hygiene and Toxicology<sup>2</sup>

✉ 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 698 53 80.  
E-mail: allapogozheva@yandex.ru

**Elena Yu. Sorokina** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Epidemiology of Nutrition and Genodiagnosics of Alimentary-dependent Diseases<sup>1</sup>; Associate Professor, Department of Food Hygiene and Toxicology<sup>2</sup>

**Andrey A. Sokolnikov** – PhD (in Biology), Senior Research Fellow, Clinic<sup>1</sup>

### Funding

The research project with the manuscript has been financed from the subsidy for the State Task within the Program of Fundamental Research in the State Academies of Sciences for 2013–2020 (topic No. 0529-2016-0024).

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

A.V. Pogozeva, the study concept and design, data collection and management, analysis of the results, writing and editing of the text. E.Yu. Sorokina, molecular genetic tests, analysis and interpretation of the results. A.A. Sokolnikov, clinical chemistry tests (vitamin D levels in the biological samples), editing of the text. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

<sup>1</sup>Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation